

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **09248344 A**

(43) Date of publication of application: **22.09.97**

(51) Int. Cl.

A61N 1/30

A61K 9/70

A61N 1/04

(21) Application number: **08088736**

(22) Date of filing: **17.03.96**

(71) Applicant: **HISAMITSU PHARMACEUT CO
INC**

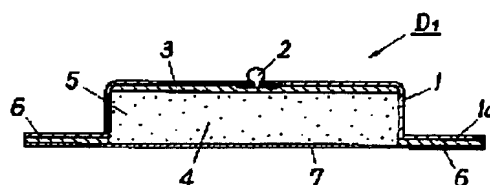
(72) Inventor: **HIGO SHIGETO
MEYA TATSUYA**

(54) **ELECTRODE DEVICE FOR IONTOPHORESIS**

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obviate the infiltration of the metal ions derived from electrodes into the body and to improve the safety by laminating a an inert electrode and a depolarizer which comes into contact with this electrode at the time of application and/or an electrolytic solvent contg. a pH control agent hardly soluble in this electrolytic solvent.

SOLUTION: A packing part 1 is formed with a nonconductive synthetic resin to a cup shape and is provided with an edge part 1a on the outer side of an aperture. An electrode terminal part 2 is formed to a male hook shape inserted with a projecting part into the hole part bored in the ceiling part of the packing part 1. The inert electrode part 3 is disposed in the ceiling part of the packing part 1 and is covered by the base part of the electrode terminal part 2 in electrical connection thereto. A non-tacky adhesive gel 5 formed by dispersing, dissolving and gelatinizing ³¹ among the depolarizer, pH control agent and drugs in addition to a gelatinizing agent into the electrolyte solvent is packed into a packing chamber 4. Further, the tacky adhesive layer 6 is laminated on the outer side of the edge part 1a of the packing part 1 and the aperture of the packing part 1 is coated with the liner part 7.



COPYRIGHT: (C)1997,JPO

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-248344

(43)公開日 平成9年(1997)9月22日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 N 1/30			A 6 1 N 1/30	
A 6 1 K 9/70	3 0 2		A 6 1 K 9/70	3 0 2
A 6 1 N 1/04			A 6 1 N 1/04	

審査請求 未請求 請求項の数22 F D (全 29 頁)

(21)出願番号 特願平8-88736

(22)出願日 平成8年(1996)3月17日

(71)出願人 000160522

久光製薬株式会社

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地

(72)発明者 肥後 成人

茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久
光製薬株式会社筑波研究所内

(72)発明者 目野 龍也

茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久
光製薬株式会社筑波研究所内

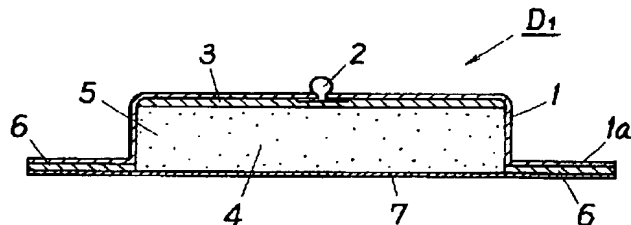
(74)代理人 弁理士 榎本 一郎

(54)【発明の名称】 イオントフォレーシス用電極デバイス

(57)【要約】

【課題】 本発明は電極由来の金属イオンの体内への侵入がなく、再利用が可能で、低原価で量産性に優れ、分極を引き起こすガスの発生を抑え、透過電流を著しく向上させることができ、長時間適用時のpH変化による皮膚の損傷を防止できる等の優れた性能を有するイオントフォレーシス用電極デバイスの提供。

【解決手段】 本発明のイオントフォレーシス用電極デバイスは、開口部に縁部1aを有し内部に充填室4を有するバックング部1と、充填室4に配設された電極端子部2と、充填室4に充填された電解質溶媒を含有する非粘着性ゲル5と、電極端子部2の基部を覆設する不活性電極部3と、縁部1aに積層された粘着層6に接着され開口部を被覆するライナー部7と、を備えた構成を有している。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 不活性電極部と、前記不活性電極部の分極を防止する減極剤と、を備えていることを特徴とするイオントフォレーシス用電極デバイス。

【請求項2】 緩衝液を系内のゲル中に分散・溶解して、又は電解質溶媒に混合して含有していることを特徴とする請求項1に記載のイオントフォレーシス用電極デバイス。

【請求項3】 pH調節剤を系内に備えていることを特徴とする請求項1に記載のイオントフォレーシス用電極デバイス。

【請求項4】 前記pH調節剤が前記電解質溶媒に難溶性の化学剤からなることを特徴とする請求項3に記載のイオントフォレーシス用電極デバイス。

【請求項5】 開口部に縁部を有しカップ状に形成され内部に充填室を有するバックリング部と、前記バックリング部から前記充填室の天井部に形成された孔部に配設された電極端子部と、前記充填室の前記電極端子部の基部を覆設する前記不活性電極部と、前記縁部に積層された粘着層と、前記粘着層に接着され前記開口部を被覆するライナー部と、を備えたことを特徴とする請求項1乃至4の内いずれか1項に記載のイオントフォレーシス用電極デバイス。

【請求項6】 前記充填室に充填された電解質溶媒を含有する非粘着性ゲルを備えていることを特徴とする請求項5に記載のイオントフォレーシス用電極デバイス。

【請求項7】 前記非粘着性ゲルに、前記減極剤、又は、前記pH調節剤、薬物の内いずれか1種以上が含有されていることを特徴とする請求項6に記載のイオントフォレーシス用電極デバイス。

【請求項8】 前記非粘着性ゲルに含有された前記薬物と、前記減極剤及び／又は前記pH調節剤を保持した保持材と、を備えていることを特徴とする請求項6に記載のイオントフォレーシス用電極デバイス。

【請求項9】 前記充填室に封入された粉粒体混合物と、前記開口部を被覆する被覆材と、前記被覆材又は前記被覆材と前記縁部に渡って積層された前記粘着層と、前記バックリング部表面から前記充填室の天井面に開口された前記電解質溶媒や前記電解質溶媒に減極剤や薬物を溶解した電解液が注入される注入孔部と、前記注入孔部から前記充填室に注入される前記電解質溶媒や電解液と、前記注入孔部を密栓する栓部と、を備えたことを特徴とする請求項5に記載のイオントフォレーシス用電極デバイス。

【請求項10】 前記充填室に封入された粉粒体混合物が、減極剤、pH調節剤、薬物のいずれか1種以上であることを特徴とする請求項9に記載のイオントフォレーシス用電極デバイス。

【請求項11】 前記注入孔部に注入される前記電解液が前記電解質溶媒に減極剤や薬物の1種以上を溶解して

いることを特徴とする請求項9に記載のイオントフォレーシス用電極デバイス。

【請求項12】 前記充填室に封入された粉粒体混合物が減極剤、pH調節剤、薬物のいずれか1種以上からなり、前記電解液が前記電解質溶媒に前記粉粒体混合物の種類を除いた減極剤又は薬物のいずれか1種以上を溶解していることを特徴とする請求項9に記載のイオントフォレーシス用電極デバイス。

【請求項13】 平板状に形成されたバックリング部と、前記バックリング部の孔部に配設された電極端子部と、前記電極端子部の基部を覆設する不活性電極部と、前記不活性電極部に積層された電解質溶媒、ゲル基剤、減極剤、pH調節剤及び／又は薬物を分散・溶解して含有した自己粘着型ゲル層と、前記自己粘着型ゲル層に被覆されたライナー部と、を備えたことを特徴とするイオントフォレーシス用電極デバイス。

【請求項14】 前記減極剤が、前記不活性電極部と水酸化物イオンや塩化物イオンよりも優先的に酸化される電極反応活性を有し、かつ反応生成物が前記電解質溶媒に容易に溶解する電極反応活性物質であることを特徴とする請求項1乃至13の内いずれか1項に記載のイオントフォレーシス用電極デバイス。

【請求項15】 前記減極剤が、前記不活性電極部と水素イオンよりも優先的に還元される電極反応活性を有し、かつ反応生成物が前記電解質溶媒に容易に溶解されるか又は導電性が高い電極反応活性物質であることを特徴とする請求項1乃至13の内いずれか1項に記載のイオントフォレーシス用電極デバイス。

【請求項16】 前記減極剤が、アスコルビン酸、エリソルビン酸、システイン、アセチルシステイン、チオグリコール酸、チオリンゴ酸またはこれらの塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、チオ硫酸塩、ピロ亜硫酸塩、亜硝酸塩、ヨウ化物塩またはアルファチオグリセリンの中から1種類または2種類以上の組み合わせで選ばれることを特徴とする請求項14に記載のイオントフォレーシス用電極デバイス。

【請求項17】 前記減極剤が、塩化第二鉄などの鉄(II)化合物、硫酸銅などの銅(II)化合物または過酸化水素の中から1種類または2種類以上の組み合わせで選ばれることを特徴とする請求項15に記載のイオントフォレーシス用電極デバイス。

【請求項18】 前記pH調節剤が、酸化カルシウム、酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムまたはヒドロキシアパタイト等の塩基性酸化物又は塩基性水酸化物若しくはこれらの混合物であることを特徴とする請求項3乃至17の内いずれか1項に記載のイオントフォレーシス用電極デバイス。

【請求項19】 前記pH調節剤が、シリカゲル、軽質無水ケイ酸、無水フタル酸またはイソブチレン無水マレイン酸共重合体等のケイ酸又は酸無水物若しくはこれら

の混合物であることを特徴とする請求項3乃至17の内いずれか1項に記載のイオントフォレーシス用電極デバイス。

【請求項20】 前記pH調節剤が、γ-アルミナ、水酸化アルミニウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウムマグネシウム、アルミニウムグリシネート、合成ヒドロタルサイト、ゼオライト、合成ケイ酸アルミニウム、天然ケイ酸アルミニウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウムビスマス、マгалトレイト、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウムまたは酸化亜鉛等の両性酸化物、両性水酸化物、アルミン酸塩、アルミノケイ酸塩、ケイ酸塩またはこれらの複塩若しくはこれらの混合物であることを特徴とする請求項3乃至17の内いずれか1項に記載のイオントフォレーシス用電極デバイス。

【請求項21】 前記薬物が、陽イオンに解離する薬物からなることを特徴とする請求項7乃至14、16、18、20の内いずれか1項に記載のイオントフォレーシス用電極デバイス。

【請求項22】 前記薬物が、陰イオンに解離する薬物からなることを特徴とする請求項7乃至13、15、17、19、20の内いずれか1項に記載のイオントフォレーシス用電極デバイス。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、経皮または経粘膜適用の治療に対して好適なイオントフォレーシス用電極デバイスに関する。更に詳しくは、イオントフォレーシスの原理を用いた経皮、経粘膜薬物投与に使用するイオントフォレーシス用電極デバイスであり、反応性電極由来の有害な金属イオンの体内への侵入およびpH変化による皮膚損傷等が無く、更に分極による電圧増加、若しくは電流低下を引き起こさない低原価で量産可能なイオントフォレーシス用電極デバイスに関する。

【0002】

【従来の技術】近年、外用製剤分野では種々の剤型が開発され、関心が次第に高まりつつある。その理由は、皮膚や粘膜から局所性または全身性にその薬理作用を期待する薬物を投与した場合、薬物の持続性が期待できること、薬物の吸収速度の調節が容易であり投与過剰による副作用の防止が可能なこと、経口投与に見られるような肝臓による初回通過効果による代謝の影響などが少なく薬物の有効利用が可能であること、肝臓障害などを伴う薬物でも比較的安全に投与できる等の利点を有する為である。しかし、正常の皮膚は当然、外界からの刺激に対する保護作用を有する為、薬物の吸収・透過は比較的困難なものとなっている。従って、薬物を外用剤の剤型で投与しても吸収され難く、目的とする薬理効果が得られ難いというのが現状である。また、皮膚以外の生体膜か

らの吸収経路、例えば経口、直腸、口腔、鼻、舌下等の投与法においても薬物によっては、それに関わる生体膜を浸透もしくは透過し難く、バイオアベイラビリティの低い薬物が数多く見られる。従って、皮膚及びその他の生体膜に対する浸透・透過・吸収を十分に高め実用使用濃度において十分な薬理効果を示し、かつそれ自身の局所毒性や全身毒性等が少ない、有用性及び安全性の高い吸収促進方法が望まれている。現在、吸収促進方法には吸収促進剤を用いる促進法と、イオントフォレーシスやフォノフォレーシスを用いた促進法がある。特に近年になりイオントフォレーシスがにわかに注目され、上記の問題を解決できる投与方法として期待されている。イオントフォレーシスは皮膚または粘膜に電圧を印加し、電氣的にイオン性薬物を泳動させ、皮膚または粘膜から薬物投与するものである。一般的に、イオントフォレーシス用電極デバイスは、陽極用と陰極用のイオントフォレーシス用電極デバイスを一定間隔において皮膚に貼着し、電流発生器から生じた電流を該電極デバイスに導くことにより治療が実施されるように構成されている。また、該電極デバイスは、薬物や通電媒体を貯蔵するための層と電極を組み合わせた構造であり、薬効成分を一定時間体循環に連続的に制御された量を投与する目的で、あらかじめ設計された一定量の薬効成分の他、必要に応じて種々の添加剤が安定した薬効を維持できるように封入されている。直流パルス印加したときに電極反応速度が小さかったり、電極反応に関与する物質の濃度が薄かったり、分極インピーダンスを有する膜（例えば皮膚等）等に電流を流せば、パルスの休止時に放電される脱分極電流が生じる。脱分極電流は印加したときに流れる電流（パルス電流）とは逆向きに流れる電流であるので正味に流れる電流は印加した時に流れる電流から脱分極電流を差し引いた値となる。薬物の透過に関与するのはこの電流であり、これを透過電流として定義する。脱分極電流が小さいということは薬物透過の面での効率が悪いことを示している。そこで、これらの問題点を解決するため種々研究がなされている。たとえば、特開昭61-149168号公報（以下、イ号公報という）には、イオン導入法で供給される薬物、装置の電気化学的に活性な成分、又はその両方を意図的に選択し、デバイスの操作中に望まない加水分解物の形成を減少させることを目的とした、「イオン導入法で供給される薬物源と、前記薬物源のための支持手段と、前記薬物源と電氣的に接続し、イオン導入期間中にごく僅かな程度加水分解する少なくとも1つの電気化学的に活性な成分を含む改良された電極を有するイオントフォレーシス用電極デバイス」が開示されている。特開昭63-35266号公報（以下、ロ号公報という）には、緩衝剤を用いずに薬物媒質のpHを制御し、競合イオンの生成が最小限に抑えられ、従って投与された薬物の量が電流に比例する状態を保つことを目的とした、「第1電極と、第2電極と、

第1電極を薬物溶液と連絡させるための手段と、薬物溶液が第1電極と患者の間に配置された状態で該溶液を患者と連絡させるための手段と、第2電極を患者において第1電極から遠位の地点で患者と連絡させるための手段と、第1電極と第2電極の間に電位差を与え、この電位差が患者の皮膚を通して薬物イオンを輸送するために、また相補的イオンと第1電極の反応により不溶性析出物を生成し、これによって電荷輸送に対し薬物イオンと競合して患者に投与される薬物の量を減少させるイオンを薬物媒質から除く手段と、を備えたイオントフォレーシス用電極デバイス」が開示されている。特開昭63-502404号公報（以下、ハ号公報という）には、患者に薬物を輸送する速度と効率を増加させるとともに、薬物のイオン導入デリバリー間の電極でのプロトンまたは水酸化物イオンの無制御な生成によって起こる化学的火傷および高電流の使用によって起こる電気的火傷を含む皮膚の外傷の起こる可能性を減少させることを目的とした、「電解質を含有する第1の収納部と、収納部中の電解質に接触する第1の収納部用の電極と、第1の収納部に隣接した、有効成分を含有するための第2の収納部と、少なくとも部分的にイオン化した有効成分と同等な電荷を有するイオンの第1と第2の収納部材間の流れを阻害するための、第1の収納部材と第2の収納部材を分離するイオン移動阻害部材としてのイオン交換膜と、患者の皮膚を通して有効成分のイオンを通過させる際の第2の収納部材中の有効成分を保持するための保持部材と、を備えたイオントフォレーシス用電極デバイス」が開示されている。特開平3-51062号公報（以下、ニ号公報という）には、水電解による消費エネルギーを最小にし、電気エネルギーの大部分を薬注エネルギーに利用することを目的とした、「薬物溶液と接触する陽陰電極の表面に、水電解によるガス発生を低下せしめる物質を配置せしめたイオントフォレーシス電極デバイス」が開示されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら上記従来のイオントフォレーシス用電極デバイスの構成では、以下の問題点を有していることがわかった。すなわち、イ号公報やロ号公報に記載のものは、電気化学的に活性な反応性電極を用いているので、分極は小さいが電極の再利用が困難で、銀等を用いるため原価が高く、また、電極由来の金属イオンの体内への侵入が生じ易く安全性に欠ける問題点を有していることがわかった。ハ号公報に記載のものはイオン交換膜を使用しているので、不必要なイオンの体内への侵入を阻止することはできるが、イオン交換膜は一般に高価で、製造面でも技術的に困難である。また、分極により透過電流が低下するという問題点を有していた。ニ号公報に開示された不活性電極のガスの発生を最小に抑える方法は、分極の発生を完全に抑制することができず満足のいく結果が得られ難いという

問題点を有していた。ロ号公報に記載の皮膚損傷を低減させるpH調節剤として緩衝液を用いた場合、通電が進むにつれ緩衝能を有するイオンが体内に侵入し、結果として緩衝能が低下するので長時間通電することができないという問題点を有していた。また、緩衝能を大きくすれば競合イオンが増えることになり薬物透過性の面からも好ましくないという問題点を有していた。したがって、安全で、性能が優れ再利用が可能で低原価で製造可能なイオントフォレーシス用電極デバイスが要望されている。

【0004】本発明は上記従来の問題点を解決するとともに要望を充足させるもので、電極由来の金属イオンの体内への侵入がなく、安全性が高い。再利用が可能であり、また、低原価で量産性に優れている。分極を引き起こすガスの発生を抑え、透過電流を著しく向上させることができる。長時間適用時のpH変化による皮膚の損傷を防止できる等の優れた性能を有するイオントフォレーシス用電極デバイスを提供することを目的とする。

20 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は上記目的を達成するために以下の構成を有している。すなわち、基本的に適用時に不活性電極と該電極と接する減極剤および／または電解質溶媒に対し難溶性のpH調節剤を含有する電解質溶媒を積層させた構造である。治療効果を期待する薬物は陽イオン性の場合は陽極に、陰イオン性の場合は陰極に含有される。また、イオントフォレーシス用電極デバイスを補強する方法、すなわち、バックリングの組成、構造、また、溶媒、減極剤の保持方法（ゲル、リザーバー型等）等は特に限定されるものではなく、更に電解質溶媒の補給方法も限定されるものではない。以下、具体的に構成を説明する。

【0006】請求項1に記載のイオントフォレーシス用電極デバイスは、不活性電極部と、前記不活性電極部の分極を防止する減極剤と、を備えている構成を有している。請求項2に記載のイオントフォレーシス用電極デバイスは、請求項1において、緩衝液を系内のゲル中に分散・溶解して、又は電解質溶媒に混合して含有している構成を有している。請求項3に記載のイオントフォレーシス用電極デバイスは、請求項1において、pH調節剤を系内に備えている構成を有している。請求項4に記載のイオントフォレーシス用電極デバイスは、請求項3において、前記pH調節剤が前記電解質溶媒に難溶性の化学剤からなる構成を有している。請求項5に記載のイオントフォレーシス用電極デバイスは、請求項1乃至4の内いずれか1項において、開口部に縁部を有しカップ状に形成され内部に充填室を有するバックリング部と、前記バックリング部から前記充填室の天井部に形成された孔部に配設された電極端子部と、前記充填室の前記電極端子部の基部を覆設する前記不活性電極部と、前記縁部に積

層された粘着層と、前記粘着層に接着され前記開口部を被覆するライナー部と、を備えた構成を有している。請求項 6 に記載のイオントフォレーシス用電極デバイスは、請求項 5 において、前記充填室に充填された電解質溶媒を含有する非粘着性ゲルを備えている構成を有している。請求項 7 に記載のイオントフォレーシス用電極デバイスは、請求項 6 において、前記非粘着性ゲルに、前記減極剤、又は、前記 pH 調節剤、薬物の内いずれか 1 種以上が含有されている構成を有している。請求項 8 に記載のイオントフォレーシス用電極デバイスは、請求項 6 において、前記非粘着性ゲルに含有された前記薬物と、前記減極剤及び／又は前記 pH 調節剤を保持した保持材と、を備えている構成を有している。請求項 9 に記載のイオントフォレーシス用電極デバイスは、請求項 5 において、前記充填室に封入された粉粒体混合物と、前記開口部を被覆する被覆材と、前記被覆材又は前記被覆材と前記縁部に渡って積層された前記粘着層と、前記バックリング部表面から前記充填室の天井面に開口された前記電解質溶媒や前記電解質溶媒に減極剤や薬物を溶解した電解液が注入される注入孔部と、前記注入孔部から前記充填室に注入される前記電解質溶媒や電解液と、前記注入孔部を密栓する栓部と、を備えた構成を有している。請求項 10 に記載のイオントフォレーシス用電極デバイスは、請求項 9 において、前記充填室に封入された粉粒体混合物が、減極剤、pH 調節剤、薬物のいずれか 1 種以上である構成を有している。請求項 11 に記載のイオントフォレーシス用電極デバイスは、請求項 9 において、前記注入孔部に注入される前記電解液が前記電解質溶媒に減極剤や薬物の 1 種以上を溶解している構成を有している。請求項 12 に記載のイオントフォレーシス用電極デバイスは、請求項 9 において、前記充填室に封入された粉粒体混合物が減極剤、pH 調節剤、薬物のいずれか 1 種以上からなり、前記電解液が前記電解質溶媒に前記粉粒体混合物の種類を除いた減極剤又は薬物のいずれか 1 種以上を溶解している構成を有している。請求項 13 に記載のイオントフォレーシス用電極デバイスは、平板状に形成されたバックリング部と、前記バックリング部の孔部に配設された電極端子部と、前記電極端子部の基部を覆設する不活性電極部と、前記不活性電極部に積層された電解質溶媒、ゲル基剤、減極剤、pH 調節剤及び／又は薬物を分散・溶解して含有した自己粘着型ゲル層と、前記自己粘着型ゲル層に被覆されたライナー部と、を備えた構成を有している。請求項 14 に記載のイオントフォレーシス用電極デバイスは、請求項 1 乃至 13 の内いずれか 1 項において、前記減極剤が、前記不活性電極部と水酸化物イオンや塩化物イオンよりも優先的に酸化される電極反応活性を有し、かつ反応生成物が前記電解質溶媒に容易に溶解する電極反応活性物質である構成を有している請求項 15 に記載のイオントフォレーシス用電極デバイスは、請求項 1 乃至 13 の内いずれか

1 項において、前記減極剤が、前記不活性電極部と水素イオンよりも優先的に還元される電極反応活性を有し、かつ反応生成物が前記電解質溶媒に容易に溶解されるか又は導電性が高い電極反応活性物質である構成を有している。請求項 16 に記載のイオントフォレーシス用電極デバイスは、請求項 14 において、前記減極剤が、アスコルビン酸、エリソルビン酸、システイン、アセチルシステイン、チオグリコール酸、チオリンゴ酸またはこれらの塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、チオ硫酸塩、ピロ亜硫酸塩、亜硝酸塩、ヨウ化物塩またはアルファチオグリセリンの中から 1 種類または 2 種類以上の組み合わせで選ばれる構成を有している。請求項 17 に記載のイオントフォレーシス用電極デバイスは、請求項 15 において、前記減極剤が、塩化第二鉄などの鉄(III)化合物、硫酸銅などの銅(II)化合物または過酸化水素の中から 1 種類または 2 種類以上の組み合わせで選ばれる構成を有している。請求項 18 に記載のイオントフォレーシス用電極デバイスは、請求項 3 乃至 17 の内いずれか 1 項において、前記 pH 調節剤が、酸化カルシウム、酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムまたはヒドロキシアパタイト等の塩基性酸化物又は塩基性水酸化物若しくはこれらの混合物である構成を有している。請求項 19 に記載のイオントフォレーシス用電極デバイスは、請求項 3 乃至 17 の内いずれか 1 項において、前記 pH 調節剤が、シリカゲル、軽質無水ケイ酸、無水フタル酸またはイソブチレン無水マレイン酸共重合体等のケイ酸又は酸無水物若しくはこれらの混合物である構成を有している。請求項 20 に記載のイオントフォレーシス用電極デバイスは、請求項 3 乃至 17 の内いずれか 1 項において、前記 pH 調節剤が、γ-アルミナ、水酸化アルミニウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウムマグネシウム、アルミニウムグリシネート、合成ヒドロタルサイト、ゼオライト、合成ケイ酸アルミニウム、天然ケイ酸アルミニウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウムビスマス、マгалトレイト、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウムまたは酸化亜鉛等の両性酸化物、両性水酸化物、アルミン酸塩、アルミノケイ酸塩、ケイ酸塩またはこれらの複塩若しくはこれらの混合物である構成を有している。請求項 21 に記載のイオントフォレーシス用電極デバイスは、請求項 7 乃至 14, 16, 18, 20 の内いずれか 1 項において、前記薬物が、陽イオンに解離する薬物からなる構成を有している。請求項 22 に記載のイオントフォレーシス用電極デバイスは、請求項 7 乃至 13, 15, 17, 19, 20 の内いずれか 1 項において、前記薬物が、陰イオンに解離する薬物からなる構成を有している。

【0007】この構成により、本発明は以下の作用を有する。デバイス内に不活性電極部と減極剤を備えている

ので、電極に由来する金属イオンの被験者の体内への進入を防止することができる。また、分極が生じないので透過電流の低下を防ぎ、高い薬物透過性を得ることができる。デバイス内に不活性電極部と減極剤と緩衝液を備えている場合は、電極由来の金属イオンの体内への進入を阻止するだけでなく、分極の発生を防ぐことができる。また、イオントフォーシス用電極デバイスを被験者に適応した場合、透過電流値により適応時間は異なるが、不活性電極部と減極剤の組合せではpH変化による皮膚刺激は単時間（5分～30分）の適応なら認められないが、更にデバイス内に緩衝剤を加えることにより、適応時間を中程度（30分～90分）の時間まで延ばしても皮膚への刺激を与えるのを防ぐことができる。デバイス内に不活性電極部と減極剤と電解質溶媒に難溶性のpH調節剤を備えている場合は、他のイオンに比べイオン移動度がけた違いに大きいので、薬物等の競合イオンとして非常に大きな影響を及ぼすことができ、プロトンや水酸化物イオンを中和し薬物イオンとの競合をなくすることができるので高い薬物の透過量を維持できる。また、中和に必要な分だけイオンが交換されるので緩衝能が投与中持続し、皮膚刺激を与えることがない。また、緩衝液と違い難溶性のpH調節剤は、中和に必要な分だけイオンが溶け出すので薬物との競合は最小限に止めることができる。その結果、該電極デバイスを被験者に長時間適応してもpH変化による皮膚刺激の発生を防ぐことができる。緩衝能が持続的で皮膚刺激がないことから、長時間の適応が可能なので、従来困難であった高分子の薬物を投与できるとともに、長時間に渡ってゆっくり投与を必要とする薬物にも好適に対応できる。更に、長時間の投与であっても、電極に由来する金属イオンが被験者の体内へ侵入することがなく、分極が生じないので透過電流の低下を防ぎ、高い薬物透過性を得ることができる。不活性電極部を有しているので、粘着層等を洗浄自在のものを使用した場合は何回でも再利用を行うことができる。また、不活性電極をカーボンペーストで作製した場合は、従来の該電極デバイスに比べ著しく低原価で製造できるとともにカーボンペーストと塗着するだけで不活性電極部が得られるので生産性を高めることができる。

【0008】ここで、バックリング部の材質としては、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、ポリプロピレン、塩化ビニル樹脂、ポリウレタンおよびこれらのフィルムの積層物等が用いられる。特に、ポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレン、が好ましい。薬物吸着性、水蒸気透過性が比較的小さく、塩化ビニル樹脂は燃焼時に有害な塩化水素ガスを発生するので環境面で好ましくない。バックリング部の形状としては断面が円、楕円、四角形状のカップ状や平板状のものが利用できる。

【0009】電極端子部としては、雄のホック状に形成されたもの等外部電源を簡単に接続できるとともにパッ

キング部の孔部に挿着され易く、かつシール性を備え易いものであればよい。

【0010】不活性電極部の電極としては、通常イオントフォーシス用電極デバイスに使用される溶液組成物に対し、通電時に陽極での酸素ガスまたは塩化物イオンによる塩素ガスの発生または陰極での水素ガスの発生を起こすものが使用される。具体的には、カーボン、白金、チタンまたは金、ニッケル等が挙げられる。中でもカーボンは安価でカーボンペーストにより製造すれば生産性を高めることができるので好ましい。また、陰極用の電極に限れば保存中に電解質溶媒などによる腐食が起こらなければ、あらゆる金属材料が使用可能である。特に、鉄、アルミニウム、銅等の金属は溶出がないため安全性を高めることができる。

【0011】粘着層としては、粘着剤を通しての漏水を防ぐため、天然ゴム系、合成ゴム系、アクリル系、シリコーン系等の油性粘着基剤が使用される。尚、再利用性を考慮する場合は水性有機溶媒に可溶性の材質を用いるのが好ましい。再利用する場合、粘着層を水性有機溶媒に浸したりするだけで簡単に剥離できるので、デバイスの再使用ができる。ライナー部としては材質はポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレン等の合成樹脂フィルムやシート等やアルミニウムなどの金属フィルム及びそれらの複合フィルムが使用される。尚、再利用性を付与するときは金属フィルムを使用するのが好ましい。機械的強度が高いためである。

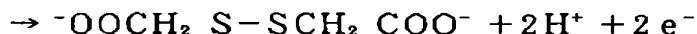
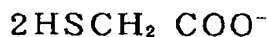
【0012】電解質溶媒としては、電解質を十分に解離させることが可能であり、かつ安全性が高ければあらゆる溶媒が使用可能である。具体的には、水、エタノール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、グリセリン、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール等が挙げられ、これらを単独でまたは2種類以上の組み合わせで用いることができる。非粘着性ゲルとしては、寒天、ゼラチン、キサンタンガム、ローカストビーンガム、カラギーナン、ペクチン、グルコマンナン、ジェランガム、タマリンドガム、ポリアクリルアミドが好適に使用できる。尚、必要に応じて架橋剤を用いてもよい。再使用に当たっては非粘着性ゲルは洗い流すなどして簡単に処理できる。

【0013】減極剤としては電極の分極を減少させる目的で添加されるもので、陽極と陰極で異なった減極剤が用いられる。陽極用の減極剤は酸化される部分がアニオン性の方が反応の場である電極表面に泳動的に接近しやすいということであるが濃度が十分であればノニオン性でもかまわない。平衡論的には標準酸化還元電位が低い方が酸化されやすいが、速度論的には濃度、電極触媒作用などが関与し、有効な減極剤は標準酸化還元電位だけでは判断できない。処方された系において水酸化物イオン及び塩化物イオンより優先的に酸化される電極

反応活性物質が選択される。このような電極反応活性物質はアスコルビン酸、エリソルビン酸、システイン、アセチルシステイン、チオグリコール酸、チオリンゴ酸またはこれらのナトリウム塩や塩化物等の亜硫酸水素ナトリウム等の亜硫酸水素塩、チオ硫酸ナトリウム等のチオ硫酸塩、ピロ亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウム等のピロ亜硫酸塩、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等 *

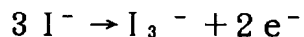


(化1) から明らかなように酸素の発生を伴わずに電流が流れる。このとき皮膚方向へ移動する陽イオンはナトリウムイオンとプロトンである。このようなタイプの減極剤は酸素を取り込むタイプの還元剤で水から酸素を奪いプロトンを生じるが、この他に亜硫酸水素ナトリウム等の亜硫酸水素塩、チオ硫酸ナトリウム等のチオ硫酸塩、ピロ亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウム等のピ



(化2) から分かるように、酸素の発生を伴わずに電流が流れる。このとき皮膚方向へ移動する陽イオンはナトリウムイオンとプロトンである。このようなタイプの減極剤は水素または金属イオンを放出するタイプの還元剤で酸化される官能基が解離可能な水素を含めばプロトンを放出し、金属を含めば金属イオンを放出するが、この他にアスコルビン酸、エリソルビン酸、システイン、アセチルシステイン、チオリンゴ酸およびこれらの塩およびアルファチオグリセリン、チオグリコール酸、チオ尿素が挙げられる。これらの化合物は酸化還元反応に関与する官能基もしくはそれ以外の官能基に解離可能な水素を持つのでこれらのうちいずれかの減極剤を選択しても通電時に皮膚方向へプロトンが移動する。さらに陽極の例として不活性電極と減極剤としてヨウ化カリウムおよび電解質溶媒として水を使用したときの通電時の電極表面での反応を(化3)に示す。

【化3】



(化3) から分かるように酸素の発生を伴わずに電流が流れる。また(化3)のように発生したヨウ素はヨウ素イオンと結合し、可溶性となる。このとき皮膚方向へ移動する陽イオンはカリウムイオンである。このように単一原子の価数増加に伴う酸化反応では水素イオンは発生しない。

【0015】また、陰極用の減極剤は還元される部分が陽極用とは逆にカチオン性の方が反応の場である電極表面に泳動的に接近しやすいということで有利であるが、濃度が十分であればノニオン性でもかまわない。陽極用と同様に有効な減極剤は標準酸化還元電位だけでは判断できない。処方された系において水素イオンより優先的に還元される電極反応活性物質が選択される。ただし不

* のヨウ化物またはアルファチオグリセリンが特に好ましく、これらの中から1種類または2種類以上の組合わせで使用される。例として陽極に不活性電極と減極剤として亜硫酸ナトリウムおよび電解質溶媒として水を使用したときの通電時の電極表面での反応を(化1)に示す。

【化1】

※ロ亜硫酸塩および亜硝酸ナトリウム等の亜硝酸塩が挙げられる。

【0014】陽極の他の例として不活性電極と減極剤としてチオグリコール酸ナトリウムおよび電解質溶媒として水を使用したときの通電時の電極表面での電気化学反応を(化2)に示す。

【化2】

★活性電極部にカーボンを使用する場合、カーボンは酸化に比較的弱い強い酸化剤は用いるべきではない。このような電極反応活性物質は塩化第二鉄、クエン酸鉄などの鉄(III)化合物、硫酸銅、グルコン酸銅、クエン酸銅などの銅(II)化合物または過酸化水素が特に好ましく、これらの中から1種類または2種類以上の組み合わせで使用される。例として陰極に不活性電極性と減極剤として塩化第二鉄および電解質溶媒として水を使用したときの通電時の電極表面での電気化学反応を(化4)に示す。

【化4】

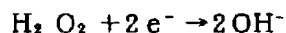


(化4) から明らかなように水素の発生を伴わずに電流が流れる。このとき皮膚方向へ移動する陰イオンは塩化物イオンである。このように単一原子の価数減少で示される還元反応では水酸化物イオンの発生は見られない。金属イオンの対イオンが水酸化物イオンの場合は皮膚方向へ水酸化物イオンが移動する。このようなタイプの酸化剤は他に硫酸銅、グルコン酸銅、クエン酸銅等の銅

(II) 化合物およびヨウ素などが挙げられるが、ヨウ素は還元され、陰イオンとなり人体中に侵入するので好ましくない。銅(II)イオンは還元され、銅(I)イオンまたは金属銅になるが、金属銅は電解液に対し不溶性であつても導電性が高いために分極を起こさない。

【0016】陰極の他の例として不活性電極部と減極剤として過酸化水素および電解質溶媒として水を使用したときの通電時の電極表面での電気化学反応を(化5)に示す。

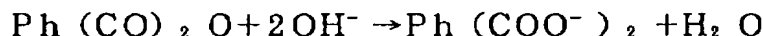
【化5】



(化5) から分かるように水素の発生を伴わずに電流が

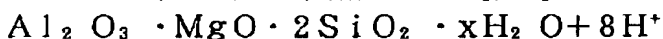
流れる。このとき皮膚方向へ移動する陰イオンは水酸化物イオンである。このような陽イオン（この場合プロトン）取り込み型の酸化剤の他、過マンガン酸カリウムのように反応性酸素放出型の酸化剤も水酸化物イオンを放出する。これらの減極剤の中でイオン性のものはイオン交換樹脂のカウンターイオンとして存在させることも可能である。

【0017】pH調節剤としては、電解質溶媒に対し難溶性であることが好ましい。電極デバイスが陽極に接続される場合は塩基性化合物または両性化合物が使用され、電極デバイスが陰極に接続される場合は酸性化合物または両性化合物が選択される。塩基性化合物としては酸化カルシウム、酸化マグネシウム、酸化銀、酸化第一クロム、一酸化鉄、三酸化鉄、三酸化二ビスマス、一酸化マンガン、一酸化銅等の塩基性酸化物、または水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化クロム、水酸化コバルト、水酸化第一鉄、水酸化第二銅、水酸化ニッケル、水酸化ビスマス、水酸化マンガン、ヒドロキシアパタイト等の塩基性水酸化物が好適に用いられるが、これらの中でも酸化カルシウム、酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムまたはヒドロキシアパタイトが特に好ましい。カルシウム及びマグネシウ *

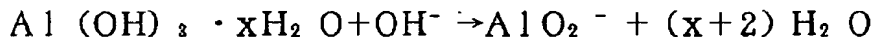


（化7）から分かるように無水フタル酸は中性付近で溶解性が低いので、水酸化物イオンが近づいてはじめて中和反応してフタル酸イオンが溶けだし、電荷移動は水酸化物イオンからフタル酸イオンへと交換される。

【0020】また、両性酸化物や両性水酸化物、アルミン酸塩、アルミノケイ酸塩、ケイ酸塩またはこれらの複塩がさらに選択されるが、これらの中でもγ-アルミナ、水酸化アルミニウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウムマグネシウム、アルミニウムグリシネート、合成ヒドロタルサイト、ゼオライト、合成 ※



この（化8）から分かるようにメタケイ酸アルミン酸マグネシウムは中性付近で溶解性が低いので、プロトンが近づいてはじめて中和反応してアルミニウムイオンおよびマグネシウムイオンが溶けだし、電荷移動はプロトン ★40



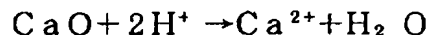
この（化9）から分かるように水酸化アルミニウムは中性付近で溶解性が低いので、水酸化物イオンが近づいてはじめて中和反応してアルミン酸イオンが溶けだし、電荷移動は水酸化物イオンからアルミン酸イオンへと交換される。これらの減極剤及びpH調節剤の添加量は好ましくはグラム当量として $10^{-8} \sim 10^{-2}$ の範囲の量で添加される。

【0021】薬物としては、電解質溶媒に溶解し、解離するものであれば、あらゆる治療分野における薬物が使 ☆50

*ムは体内に比較的多量に存在し、体内への少量移行しても生体への影響がないためである。

【0018】塩基性化合物と酸の中和反応について、（化6）で酸化カルシウムを例に挙げて説明する。

【化6】



（化6）から明らかなように酸化カルシウムは中性から塩基性にかけて溶解性が低いので、プロトンが近づいてはじめて中和反応してカルシウムイオンが溶けだし、電荷移動はプロトンからカルシウムイオンへと交換される。

【0019】酸性化合物としてはシリカゲル、オルトケイ酸、軽質無水ケイ酸、石英等のケイ酸及び無水物等の酸無水物が好適に使用されるが、この中でもシリカゲル、軽質無水ケイ酸、無水フタル酸またはイソブチレン無水マレイン酸共重合体が特に好ましい。シリカゲルや軽質無水ケイ酸は反応性が高く、また無水コハク酸等は水分で加水分解を受け易いので特に好適に用いられる。酸性化合物と塩基の中和反応について、（化7）で無水フタル酸を例に挙げて説明する（式中Phはオルトフェニレン基を示す）。

【化7】

※ケイ酸アルミニウム、天然ケイ酸アルミニウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウムビスマス、マガルトレイト、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウムまたは酸化亜鉛、酸化アンチモン、三酸化二鉛、酸化ゲルマニウム、酸化スズ、水酸化ガリウムが特に好ましい。これらの金属イオンの安全性が優れているためである。両性化合物と酸の中和反応について、（化8）でメタケイ酸アルミン酸マグネシウムを例に挙げて説明する。

【化8】

★からアルミニウムイオンおよびマグネシウムイオンへと交換される。両性化合物と塩基の中和反応について、（化9）で水酸化アルミニウムを例に挙げて説明する。

【化9】

☆用可能であり、特に分子量 $10^2 \sim 10^6$ の薬物が広く用いられる。これらの薬物群としては抗微生物薬、抗悪性腫瘍薬、ホルモン剤、抗アレルギー薬、肝疾患用薬、糖尿病治療薬、代謝性医療品、血液用薬、抗炎症剤、中枢神経系作用薬、抹消神経作用薬、循環器作用薬、呼吸器作用薬、消化器作用薬、麻薬、頻尿病治療剤等が挙げられる。

【0022】陽イオンに解離しうる種々の薬物の例としてはバカンピリシン、スルタミシリン、セフポドキシム

プトキセチル、セフテラムピボキシル、セフメノキシム、セフオチアム、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、テトラサイクリン、エリスロマイシン、ロキタマイシン、アミカシン、アルベカシン、アストロマイシン、ジベカシン、ゲンタマイシン、イセパマイシン、カナマイシン、ミクロノマイシン、シソマイシン、ストレプトマイシン、トブラマイシン、エタンブトール、イソニアジド、フルコナゾール、フルシトシン、ミコナゾール、アシクロビル、クロラムフェニコール、クリンダマイシン、ホスホマイシン、バンコマイシン、アクリルピシ、ブレオマイシン、シタラビン、ダカルバジン、ニムスチン、ペプロマイシン、プロカルバジン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、カルシトニン類、パラチロイドホルモン（PTH）、顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）、メカセルミン、アリメマジン、クロルフェニラミン、クレマスチン、メキタジン、アゼラスチン、ケトチフェン、オキサトミド、メチルメチオニンスルホニウムクロライド、コルヒチン、カモスタット、ガベキサート、ナファモスタット、ミゾリビン、ピロキシカム、プログルメタシン、エモルファゾン、チアラミド、ブプレノルフィン、エルゴタミン、フェナセチン、リルマザホン、トリアゾラム、ゾピクロン、ニトラゼパム、クロナゼパム、アマンタジン、プロモクリプチン、クロルプロマジン、スルトプリド、クロルジアゼポキシド、クロキサゾラム、ジアゼパム、エチゾラム、オキサゾラム、アミトリプチリン、イミプラミン、ノルトリプチリン、セチプチリン、チクロピジン、アトロピン、臭化ブチルスコポラミン、エペリゾン、臭化パンクロニウム、チザニジン、臭化ピリドスチグミン、ドブタミン、ドパミン、ベニジピン、ジルチアゼム、ニカルジピン、ベラパミル、アセブトロール、アテノロール、カルテオロール、メトプロロール、ニブラジロール、ピンドロール、プロプラノロール、ジピリダモール、ニコランジル、トラジビル、アジマリン、アブリンジン、シベンゾリン、ジソピラミド、フレカイニド、イソプレナリン、リドカイン、メキシレチン、プロカイン、プロカインアミド、テトラカイン、ジブカイン、プロパフェノン、キニジン、ヒドロクロロチアジド、トリクトルメチアジド、トリパミド、アゾセミド、アモスラロール、ブドララジン、ブナゾシン、カドララジン、クロニジン、デラプリル、エナラプリル、グアネチジン、ヒドララジン、ラベタロール、プラゾシン、レセルピン、テラゾシン、ウラジビル、ニコモール、エピネフリン、エチレフリン、ミドドリン、パパベリン、クレンブテロール、ゲノテロール、マブテロール、プロカテロール、サルブタモール、テルブタリン、ツロブテロール、チペピジン、アンブロキソール、ブロムヘキシン、シメチジン、ファモチジン、ラニチジン、ロキサチジンアセタート、ベネキサート、オメプラール、ピレンゼピン、スルピリド、シサプリド、ドンペリドン、メトクロプラ

ミド、トリメブチン、コデイン、モルヒネ、フェンタニル、ペチジン、オキシブチニン、リトドリン、テロジリン及びそれらの塩が挙げられるがこれらに限定されるものではない。

【0023】陰イオンに解離しうる種々の薬物の例としてはアモキシシリン、アンピシリン、アスポキシシリン、ベンジルペニシリン、メチシリン、ピペラシリン、スルベニシリン、チカルシリン、セファクロル、セファドロキシル、セファレキシン、セファトリジン、セフィキシム、セフラジン、セフロキサジン、セファマンドール、セファゾリン、セフメタゾール、セフミノクス、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフォタテン、セフォキシチン、セフピラミド、セフスロジン、セフタジジム、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフゾナム、アズトレオナム、カルモナム、フトモキセフ、イメペナム、タラモキセフ、シプロフロキサシン、エノキサシン、ナリジクス酸、ノルフロキサシン、オフロキサシン、ビダラゾン、フルオロウラシル、メトトレキサート、リン酸デキサメタゾンナトリウム、レボチロキシ、リオチロニン、アンレキサノクス、クロモグリク酸、トラニラスト、グリクラジド、インスリン類、ベンズブロマロン、カルバゾクロム、トラネキサム類、アルクロフェナク、アスピリン、ジクロペナク、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、メフェナム酸、スリンダク、チアプロフェン酸、トルメチン、スルピリン、ロベンザリット、ペニシラミン、アモバルビタール、ペントバルビタール、フェノバルビタール、チオペンタール、フェニドイン、バルプロ酸、ドロキシドパ、レボドパ、バクロフェン、ダントロレン、デノパミン、フロセミド、アセタゾラミド、ブメタニド、カンレノ酸、エタクリン酸、アラセプリル、カプトプリル、リシノプリル、メチルドパ、クロフィブラート、プラバスタチン、プロブコール、アルプロスタジル、アミノフィリン、テオフィリン、カルボシステイン及びそれらの塩が挙げられるがこれらに限定されるものではない。また、必要に応じて、ゲル化剤、粘着剤、エデト酸塩などの安定化剤、防腐剤、吸収促進剤、界面活性剤および初期pHを調節するためのpH調節剤等を配合することが可能である。

【0024】保持材としては、減極剤や薬物との吸着が少なく、電解質溶媒がデバイスから皮膚へ十分移行するに足る孔径を持つフィルム、織布、不織布であればどのようなものでも使用できる。材質の例を挙げれば、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、セルロースアセテート、セルロース、ポリフッ化ビニリデン、親水化ポリフッ化ビニリデン、ポリテトラフルオロエチレン、親水化ポリテトラフルオロエチレン、ポリスルホン、ナイロン等が挙げられ、その形状は、不織布、濾紙、メンブランフィルター、ポーラスフィルム等のものが選択され、単一素材であっても、又は複合体

や、コーティッドタイプでもよい。

【0025】粉粒体混合物としては、粒径が $200\mu\text{m}$ 以下のものが特に好適に用いられる。pH調節剤の中和反応速度、減極剤、薬物の溶解速度の増加に対して有効なためである。被覆材としては、減極剤や薬物との吸着が少なく、電解質溶媒がデバイスから皮膚へ十分移行するに足り、粉体混合物を通さない大きさの孔径を持つフィルム、織布、不織布であればよく、具体的には前述の保持材の材質や形状のものが好適に使用される。栓部としては電解質溶媒に不活性な天然ゴム、イソpreneゴム、ポリイソブチレンゴム、スチレン-アルケン-スチレンブロック共重合体系ゴム、シリコン系ゴム、アクリル系ゴム等が用いられる。自己粘着型ゲルとしてはカラヤゴム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メトキエチレン無水マレイン酸共重合体、イソブチレン無水マレイン酸共重合体、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマー、N-ビニルアセトアミド-アクリル酸ナトリウム共重合体、ウレタン系粘着剤やこれらの組み合わせが好適に用いられる。これらの基剤成分は医薬品または医療用具での安全性試験でその安全性が確認されているためである。

【0026】

【発明の実施の形態】以下本発明の実施の形態を図面を用いて説明する。

（実施の形態1）図1は本発明の実施の形態1におけるイオントフォレーシス用電極デバイスの要部断面図である。D₁は非粘着性ゲルに、減極剤、pH調節剤、薬物等の中から必要なものを選択し、溶解又は分散させた実施の形態1におけるイオントフォレーシス用電極デバイス、1はポリエチレンテレフタレート（以下、PETという）等の非導電性合成樹脂をカップ状に形成し、開口部の外側に縁部1aを備えたバックリング部、2はバックリング部1の天井部に穿設された孔部に凸部を挿着されたオスのホック状に形成された電極端子部、3はバックリング部1の天井部に配設され、電極端子部2の基部と電気的に接続して覆設された不活性電極部、4はバックリング部1の凹所からなる充填室、5は充填室4に充填されたゲル化剤の他減極剤、pH調節剤、薬物その内1以上を電解質溶媒に分散・溶解・ゲル化した非粘着性ゲル、6はバックリング部1の縁部1aの外側に積層された粘着層、7は粘着層6に接着されバックリング部1の開口部を被覆するライナー部である。

【0027】以上のように構成された本実施の形態のイオントフォレーシス用電極デバイスについて、以下その製造方法及びその使用方法を説明する。成形機で成形された非導電性プラスチック製のカップ状のバックリング部1の充填室4の天井部に孔を開けオスのホック状の電極端子部2を装着する。充填室4の天井部に電極端子部2の基部を覆い隠すように不活性電極部3を装着またはプリントする。次いでバックリング部1の縁部1aに粘着層

6を積層する。次いで、充填室4に寒天等の非粘着性ゲル5を充填し、粘着層（6）上にライナー部7を積層する。使用時にはライナー部7を剥離し、皮膚または粘膜に装着し、電極端子部2を回路と接続した後通電を開始する。以上のように本実施の形態によれば、電極として不活性電極部を使用しているため、電極に由来する金属イオンの被験者の体内への侵入がない。また電極は不活性なので再利用でき省資源化を達成できる。更に電極をカーボンペーストで作製すれば、高い生産性でかつ高い歩留りで低原価で量産できる。不活性電極部と減極剤を組合わせた場合、分極現象が生じないので透過電流の低下を防ぎ高い薬物透過性を得ることができる。また、単一原子の価数変化の反応では通電中でもpH変化による皮膚刺激の発生を防止できる。更に、通電時にpHが変化する系では緩衝液を加えることにより、適応時間を更に延ばすことができる。但し、長時間の適応では緩衝能が低下する場合があることがわかった。非粘着性ゲルに減極剤と電解質溶媒に難溶性のpH調節剤を備えている場合は、緩衝液と違い難溶性のpH調節剤は、中和に必要な分だけイオンが溶け出すので薬物との競合は最小限に止めることができる。その効果は安全性の点でも、有効性の点でも持続的に得ることができる。その結果、該電極デバイスを被験者に長時間適応してもpH変化による皮膚刺激の発生を防ぐことができる。長時間の適応が可能なので、従来困難であった高分子の薬物を投与できるとともに、長時間に渡ってゆっくり投与を必要とする薬物にも好適に対応できる。更に、長時間の投与であっても、電極に由来する金属イオンの被験者の体内への侵入がなく、分極が生じないので透過電極の低下を防ぎ、高い薬物投与性を得ることができる。

【0028】（実施の形態2）図2は本発明の実施の形態2におけるイオントフォレーシス用電極デバイスの要部断面図である。1はバックリング部、1aは縁部、2は電極端子部、3は不活性電極部、4は充填室、6は粘着層、7はライナー部であり、これらは実施の形態1と同様なものなので同一の符号を付し説明を省略する。D₂は非粘着性ゲルに必要なpH調節剤を分散させ、電解質溶媒中で不安定な減極剤および/または薬物を用いる場合に、保持材にこれらの不安定物質を乾燥状態で保持させ、適用直前に保持材と非粘着性ゲルを接触させるタイプに形成された実施の形態2におけるイオントフォレーシス用電極デバイス、8はゲル化剤及び必要に応じてpH調節剤を電解質溶媒に分散・溶解・ゲル化した非粘着性ゲル、9は電解質溶媒等に不安定な減極剤や薬物を予め保持させた濾紙、不織布、メンブランフィルター、ポーラスフィルム等からなる保持材である。

【0029】以上のように構成された実施の形態2のイオントフォレーシス用電極デバイスについて、以下その製造方法及びその使用方法を説明する。バックリング部1や充填室4に電極端子部2、不活性電極部3及び粘着層

6を設けることは実施の形態1と同じである。非粘着性ゲル8を充填室4に充填し、粘着層6上にライナー部7を積層して製造する。使用時にはライナー部7を剥離し、あらかじめ不安定な減極剤および／または薬物を保持した保持材9を非粘着性ゲル8の表面と接触させながら覆うように装着し、イオントフォレーシス用電極デバイスD₂の粘着層6と接するように皮膚または粘膜に装着し、イオントフォレーシス用電極端子部2を回路と接続した後通電を開始する。以上のように本実施の形態によれば、実施の形態1で得られる効果の他、電解液との長時間の接触または製造時の加熱に対し不安定な減極剤および／または薬物を含有するものについて製剤の保存期間を延長させ、耐久性を著しく向上させることができる。

【0030】（実施の形態3）図3は本発明の実施の形態3におけるイオントフォレーシス電極用デバイスの要部断面図である。1はバックリング部、1aは縁部、2は電極端子部、3は不活性電極部、4は充填室、6は粘着層、7はライナー部であり、これらは実施の形態1と同様のものなので同一の符号を付し、説明を省略する。D₃は充填室4に薬物、減極剤および／または電解質溶媒に難溶性であるpH調節剤を内包し、電解質溶媒や電解質溶媒に減極剤や薬物を溶解した電解液を適用直前に補充する実施の形態3におけるイオントフォレーシス用電極デバイス、10はバックリング部1から充填室4の天井部に穿設された注入口部、11は注入口部10から注入される電解質溶媒や電解液が洩れないように密栓するとともに電解質溶媒や、電解液を注入する注射針等を挿通させることのできるゴム等からなる栓部、12は充填室4に秤量して投入された粉粒状の減極剤やpH調節剤、薬物等の中から選択された粉粒体混合物、13はバックリング部1の開口部に被覆され、適用時に電解質溶媒や電解液が漏洩するのを防止するとともに、イオンを透過させるイオン透過被覆材である。

【0031】以上のように構成された実施の形態3のイオントフォレーシス電極用デバイスについて、以下その製造方法及びその使用方法を説明する。バックリング部1に注入口部10を設けるとともに、電極端子部2、不活性電極部3を実施の形態1と同様にして設ける。次いで、注入口部10に栓部11を装着する。粉粒体混合物12をバックリング部1の内側に投入する。適用時に電解質溶媒や電解液が急激に漏れないようにするためのイオン透過被覆材13で充填室4の開口部の全面を覆い周辺部を縁部1aに係止し粘着層6を形成し、さらにその上にライナー部7を積層する。使用時には注射針を装着した注射筒で適量の電解質溶媒や電解液を栓部11から注入し、充填室4を満たす。ライナー部7を剥離し皮膚または粘膜に装着後、電極端子部2を回路と接続し通電を開始する。以上のように本実施の形態によれば、実施の形態1、2で得られる効果の他、実施の形態2と比較し

て、適用初期の時点で減極剤と不活性電極部が接触しているため、透過電流の立ち上がりが早いという効果を有している。

【0032】（実施の形態4）図4は本発明の実施の形態4におけるイオントフォレーシス用電極デバイスの要部断面図である。D₄は自己粘着型ゲルに減極剤、pH調節剤、薬物などの中から必要なものを選択し、溶解または分散させた実施の形態4におけるイオントフォレーシス用電極デバイス、14は非導電性合成樹脂でシート状又はフィルム状に形成されたバックリング部、15はバックリング部14の電極端子挿着孔に凸部を挿着された電極端子部、16はバックリング部14の裏面に電極端子部15の基部を電気的に接続して配設された不活性電極部、17は電解質溶媒にゲル化剤、及び減極剤、pH調節剤、薬物を分散・溶解しゲル化させて形成された自己粘着型ゲル、18は自己粘着型ゲル17の表面に覆設されたライナー部である。

【0033】以上のように構成された実施の形態4のイオントフォレーシス用電極デバイスについて、以下の製造方法及びその使用方法を説明する。イオントフォレーシス電極用デバイスD₄のフィルム状のバックリング部14の天井部に孔を開けオスのホック状の電極端子部15を装着する。バックリング部14の天井部に電極端子部15を覆い隠すように不活性電極部16を装着またはプリントする。電解質溶媒にゲル化剤、減極剤、pH調節剤および／または薬物を分散・溶解しゲル化した前述の自己粘着型ゲル17を不活性電極部16の面に積層し、さらにその上にライナー部18を積層する。使用時にはライナー部18を剥離し、皮膚または粘膜に装着し、電極端子部15を回路と接続した後通電を開始する。以上のように本実施の形態によれば、実施の形態1で得られる効果の他、適用面積が小さく、形状がシンプルで、適応面すべてに粘着性を有しているため製剤の脱落が少なく、生産性を高めることができる。

【0034】

【実施例】以下、実施態様、実施例、試験例を挙げて本発明をより詳細に説明する。

（実施態様1）天井部に孔を開け電極端子部の凸部を装着した外形40mm、内径30mm、深さ1.5mm、厚さ200μmのポリエチレンテレフタレート（以下PETと略す）製のカップからなるバックリング部を準備した。充填室の天井部の電極端子部の基部を覆設してカーボンペーストDY-280L-3（東洋紡（株）製）からなる不活性電極部を、厚さ300μm、直径28mmの円状となるように塗工して形成した後、箱形乾燥機で乾燥温度60℃で30分、100℃で45分の条件で乾燥し、イオントフォレーシス電極を得た。このように作製した不活性電極部のカーボン部分の厚みは150μmであった。

【0035】（実施態様2）厚さ75μmのPET製フ

フィルムに孔を開け電極端子部の凸部を装着したバッキング部を作製した。次いでその背面の電極端子部の基部をカーボンペーストDY-280L-3（東洋紡（株）製）で厚さ300 μ mとなるように塗工して不活性電極部を形成した後、箱形乾燥機で乾燥温度60℃で乾燥時間30分、100℃で45分の条件で乾燥した。次いで適当な形状に裁断し本実施態様のイオントフォレーシス電極を得た。このように作製した不活性電極部のカーボン部分の厚みは150 μ mであった。

【0036】（実施態様3）不活性電極部として直径28mm、厚さ50 μ mの円形状の白金フィルムを用い、これを充填室の電極端子部の基部に両面テープを介して貼り合わせた他は実施態様1と同様にして本実施態様のイオントフォレーシス電極を得た。

（実施態様4）不活性電極部としては厚さ40 μ mの白金フィルムを用い、これを電極端子部の基部に両面テープを介して貼り合わせた他は実施態様2と同様にして本実施態様のイオントフォレーシス電極を得た。

【0037】（実施態様5）不活性電極部として直径28mm、厚さ50 μ mの円形状のチタンフィルムを用い、これを充填室の電極端子部の基部に両面テープを介して貼り合わせた他は実施態様1と同様にして本実施態様のイオントフォレーシス電極を得た。

（実施態様6）不活性電極部として厚さ40 μ mのチタンフィルムを用い、これを電極端子部の基部に両面テープを介して貼り合わせた他は実施態様2と同様にして本実施態様のイオントフォレーシス電極を得た。

【0038】（実施態様7）厚さ75 μ mのPET製のフィルムに孔を開け電極端子部の凸部を挿着しバッキング部を作製した。一方、厚さ40 μ mの銀フィルムの片面を両面テープと貼り合わせたものを陽極とし0.9%塩化ナトリウム水溶液を電解液として直流電流を0.5 *

*mA/cm²で4時間通電させ、できたAgCl/Agを水洗した後、60℃で3時間乾燥して得た不活性電極部を作製した。この不活性電極部の両面テープの離型紙を剥離し電極端子部の基部と貼り合わせ本実施態様のイオントフォレーシス電極を得た。

（実施態様8）天井部に孔を開け電極端子部の凸部を装着した外径40mm、内径30mm、深さ1.5mm、厚さ200 μ mのPET製のカップからなるバッキング部を作製した。一方、厚さ40 μ mの銀フィルムの片面を両面テープで貼り合わせたものを陽極とし0.9%塩化ナトリウム水溶液を電解液として直流電流を0.5mA/cm²で4時間通電させ、できたAgCl/Agを水洗した後、60℃で3時間乾燥して得た不活性電極部を作製した。次いで、この不活性電極部の両面テープの離型紙を剥離し充填室の電極端子部の基部に貼り合わせ本実施態様のイオントフォレーシス電極を得た。

【0039】（実施態様9）不活性電極部としては厚さ40 μ mの銀フィルムを用い、これを電極端子部の基部に両面テープを介して貼り合わせた他は実施態様2と同様にして本実施態様のイオントフォレーシス電極を得た。

（実施態様10）不活性電極部として直径28mm、厚さ50 μ mの円形状の銀フィルムを用い、これを充填室の電極端子部の基部に両面テープを介して貼り合わせた他は実施態様1と同様にして本実施態様のイオントフォレーシス電極を得た。

【0040】（実施態様11～実施態様28）（表1）に記載する処方で、各減極剤を電解質溶媒として精製水を用い全量が100gとなるように室温で溶解調製し、実施態様11～実施態様28の電解液を作製した。

【表1】

実施例	減極剤	調節剤 添加量	精製水	全量
実施態様 11	アスコルビン酸	2.0 g	適量	100 ml
実施態様 12	エリソルビン酸	2.0 g	適量	100 ml
実施態様 13	システイン	2.7 g	適量	100 ml
実施態様 14	アセチルシステイン	3.7 g	適量	100 ml
実施態様 15	チオグリコール酸	2.1 g	適量	100 ml
実施態様 16	チオリンゴ酸ナトリウム	4.4 g	適量	100 ml
実施態様 17	アスコルビン酸ナトリウム	2.2 g	適量	100 ml
実施態様 18	亜硫酸ナトリウム	1.4 g	適量	100 ml
実施態様 19	亜硫酸水素ナトリウム	1.2 g	適量	100 ml
実施態様 20	チオ硫酸ナトリウム	0.7 g	適量	100 ml
実施態様 21	ピロ亜硫酸ナトリウム	1.1 g	適量	100 ml
実施態様 22	ピロ亜硫酸カリウム	1.2 g	適量	100 ml
実施態様 23	亜硝酸ナトリウム	0.8 g	適量	100 ml
実施態様 24	アルファチオグリセリン	4.8 g	適量	100 ml
実施態様 25	ヨウ化カリウム	3.7 g	適量	100 ml
実施態様 26	塩化第二鉄六水和物	6.0 g	適量	100 ml
実施態様 27	硫酸銅五水和物	5.6 g	適量	100 ml
実施態様 28	30%過酸化水素水	2.5 ml	適量	100 ml

実施態様 28 は塩化ナトリウムを 0.45% 含有している

(実施態様 29～実施態様 49) (表 2), (表 3) に記載の処方、電解質溶媒として精製水を用い、陽極用の pH 調節剤と減極剤を全量が 100 g となるように室

* 温で溶解、均一分散調製し、実施態様 29～49 の電解液を作製した。

【表 2】

実施例	陽極用 pH 調節剤	調節剤 添加量	減極剤	減極剤 添加量	精製水	全量
実施態様 29	酸化カルシウム	1.2 g	アスコルビン酸	2.0 g	適量	100 ml
実施態様 30	酸化マグネシウム	0.9 g	アスコルビン酸	2.0 g	適量	100 ml
実施態様 31	水酸化カルシウム	1.6 g	エリソルビン酸	2.0 g	適量	100 ml
実施態様 32	水酸化マグネシウム	1.3 g	エリソルビン酸	2.0 g	適量	100 ml
実施態様 33	ヒドロキシアパタイト	5.0 g	アスコルビン酸	2.0 g	適量	100 ml
実施態様 34	γ -アルミナ	0.8 g	アスコルビン酸	2.0 g	適量	100 ml
実施態様 35	水酸化アルミニウム	1.2 g	チオグリコール酸	2.1 g	適量	100 ml
実施態様 36	乾燥水酸化アルミニウムゲル	0.8 g	チオグリコール酸	2.1 g	適量	100 ml
実施態様 37	水酸化アルミナマグネシウム	2.0 g	亜硫酸ナトリウム	1.4 g	適量	100 ml
実施態様 38	アルミニウムグリシネート	2.0 g	亜硫酸ナトリウム	1.4 g	適量	100 ml
実施態様 39	合成ヒドロタルサイト	1.5 g	チオ硫酸ナトリウム	0.7 g	適量	100 ml

【表 3】

実施例	陽極用 pH 調節剤	調節剤 添加量	減極剤	減極剤 添加量	精製水	全量
実施態様 40	ゼオライト	3.0 g	チオ硫酸ナトリウム	0.7 g	適量	100 ml
実施態様 41	合成ケイ酸アルミニウム	2.5 g	ピロ亜硫酸カリウム	3.7 g	適量	100 ml
実施態様 42	天然ケイ酸アルミニウム	2.5 g	ピロ亜硫酸カリウム	1.2 g	適量	100 ml
実施態様 43	ケイ酸アルミン酸マグネシウム	1.1 g	亜硫酸ナトリウム	0.8 g	適量	100 ml
実施態様 44	メタケイ酸アルミン酸アルミニウム	1.5 g	アルファチオグリセリン	2.4 g	適量	100 ml
実施態様 45	ケイ酸アルミン酸マグネシウムビスマス	1.2 g	ピロ亜硫酸ナトリウム	1.1 g	適量	100 ml
実施態様 46	マгалトレイト	1.6 g	アスコルビン酸ナトリウム	2.2 g	適量	100 ml
実施態様 47	ケイ酸カルシウム	2.6 g	システイン	2.7 g	適量	100 ml
実施態様 48	ケイ酸マグネシウム	2.9 g	アセチルシステイン	3.7 g	適量	100 ml
実施態様 49	酸化亜鉛	1.8 g	チオリンゴ酸ナトリウム	4.4 g	適量	100 ml

【0041】（実施態様 50～実施態様 69）（表 4），（表 5）に記載の処方で、電解質溶媒として精製水を用い、陰極用の pH 調節剤と、減極剤として 30% 過酸化水素水 2.5 ml を全量が 100 g となるように *20

* 室温で混和、均一分散調製し、実施態様 50～69 の電解液を作製した。

【表 4】

実施例	陰極用 pH 調節剤	調節剤 添加量	減極剤	減極剤 添加量	精製水	全量
実施態様 50	シリカゲル	1.4 g	30% 過酸化水素水	2.5 ml	適量	100 ml
実施態様 51	軽質無水ケイ酸	1.4 g	30% 過酸化水素水	2.5 ml	適量	100 ml
実施態様 52	無水フタル酸	3.3 g	30% 過酸化水素水	2.5 ml	適量	100 ml
実施態様 53	イソブチレン無水マレイン酸共重合体	3.4 g	30% 過酸化水素水	2.5 ml	適量	100 ml
実施態様 54	γ-アルミナ	2.3 g	30% 過酸化水素水	2.5 ml	適量	100 ml
実施態様 55	水酸化アルミニウム	3.5 g	30% 過酸化水素水	2.5 ml	適量	100 ml
実施態様 56	乾燥水酸化アルミニウムゲル	2.3 g	30% 過酸化水素水	2.5 ml	適量	100 ml
実施態様 57	水酸化アルミナマグネシウム	4.0 g	30% 過酸化水素水	2.5 ml	適量	100 ml
実施態様 58	アルミニウムグリシネート	6.0 g	30% 過酸化水素水	2.5 ml	適量	100 ml
実施態様 59	合成ヒドロタルサイト	6.8 g	30% 過酸化水素水	2.5 ml	適量	100 ml

【表 5】

実施例	陰極用 pH 調節剤	調節剤 添加量	減極剤	減極剤 添加量	精製水	全量
実施態様 60	ゼオライト	2.5 g	30%過酸化水素水	2.5 ml	適量	100 ml
実施態様 61	合成ケイ酸アルミニウム	1.8 g	30%過酸化水素水	2.5 ml	適量	100 ml
実施態様 62	天然ケイ酸アルミニウム	1.4 g	30%過酸化水素水	2.5 ml	適量	100 ml
実施態様 63	ケイ酸アルミン酸マグネシウム	2.7 g	30%過酸化水素水	2.5 ml	適量	100 ml
実施態様 64	メタケイ酸アルミン酸アルミニウム	2.0 g	30%過酸化水素水	2.5 ml	適量	100 ml
実施態様 65	ケイ酸アルミン酸マグネシウムビスマス	3.0 g	30%過酸化水素水	2.5 ml	適量	100 ml
実施態様 66	マガルトレイト	9.8 g	30%過酸化水素水	2.5 ml	適量	100 ml
実施態様 67	ケイ酸カルシウム	2.6 g	30%過酸化水素水	2.5 ml	適量	100 ml
実施態様 68	ケイ酸マグネシウム	2.0 g	30%過酸化水素水	2.5 ml	適量	100 ml
実施態様 69	酸化亜鉛	1.8 g	30%過酸化水素水	2.5 ml	適量	100 ml

【0042】（実施例1～実施例20）内径17.8 mm、電極間距離が5 mmの円筒状のセルを準備し、その一方に直径22 mmの円形状に裁断した実施態様2、4、6のイオントフォレーシス電極を両面テープを介して固定し、（表1）の実施態様11～28の電解液をセルに1.25 ml 充填した後、セルの他方に、ライナー部として直径22 mmの円形状に裁断された離型処理を施したPET製フィルムを両面テープを介して固定し、（表6）に示す組み合わせで実施例1～20のイオントフォレーシス用電極デバイスを作製した。

【表6】

20

*

実施例	電解液	イオントフォレーシス 電極
実施例 1	実施態様 11	実施態様 2
実施例 2	実施態様 11	実施態様 4
実施例 3	実施態様 11	実施態様 6
実施例 4	実施態様 12	実施態様 2
実施例 5	実施態様 13	実施態様 2
実施例 6	実施態様 14	実施態様 2
実施例 7	実施態様 15	実施態様 2
実施例 8	実施態様 16	実施態様 2
実施例 9	実施態様 17	実施態様 2
実施例 10	実施態様 18	実施態様 2
実施例 11	実施態様 19	実施態様 2
実施例 12	実施態様 20	実施態様 2
実施例 13	実施態様 21	実施態様 2
実施例 14	実施態様 22	実施態様 2
実施例 15	実施態様 23	実施態様 2
実施例 16	実施態様 24	実施態様 2
実施例 17	実施態様 25	実施態様 2
実施例 18	実施態様 26	実施態様 2
実施例 19	実施態様 27	実施態様 2
実施例 20	実施態様 28	実施態様 2

* 【0043】（実施例21～実施例61）内径17.8 mm、電極間距離が5 mmの円筒状のセルの一方に直径22 mmの円形状に裁断した実施態様2のイオントフォ

レース電極を両面テープを介して固定し、(表2)乃至(表5)の実施態様の電解液を1.25ml充填した後、セルの他方に、ライナー部として直径22mmの円形状に裁断された離型処理を施したPET製フィルムを両面テープを介して固定し、(表7)、(表8)に示す組合せで実施例21~61のイオントフォレーシス用電極デバイスを作製した。

【表7】

実施例	電解液	イオントフォレーシス電極
実施例21	実施態様29	実施態様2
実施例22	実施態様30	実施態様2
実施例23	実施態様31	実施態様2
実施例24	実施態様32	実施態様2
実施例25	実施態様33	実施態様2
実施例26	実施態様34	実施態様2
実施例27	実施態様35	実施態様2
実施例28	実施態様36	実施態様2
実施例29	実施態様37	実施態様2
実施例30	実施態様38	実施態様2
実施例31	実施態様39	実施態様2
実施例32	実施態様40	実施態様2
実施例33	実施態様41	実施態様2
実施例34	実施態様42	実施態様2
実施例35	実施態様43	実施態様2
実施例36	実施態様44	実施態様2
実施例37	実施態様45	実施態様2
実施例38	実施態様46	実施態様2
実施例39	実施態様47	実施態様2
実施例40	実施態様48	実施態様2

【表8】

実施例	電解液	イオントフォレーシス電極
実施例41	実施態様49	実施態様2
実施例42	実施態様50	実施態様2
実施例43	実施態様51	実施態様2
実施例44	実施態様52	実施態様2
実施例45	実施態様53	実施態様2
実施例46	実施態様54	実施態様2
実施例47	実施態様55	実施態様2
実施例48	実施態様56	実施態様2
実施例49	実施態様57	実施態様2
実施例50	実施態様58	実施態様2
実施例51	実施態様59	実施態様2
実施例52	実施態様60	実施態様2
実施例53	実施態様61	実施態様2
実施例54	実施態様62	実施態様2
実施例55	実施態様63	実施態様2
実施例56	実施態様64	実施態様2
実施例57	実施態様65	実施態様2
実施例58	実施態様66	実施態様2
実施例59	実施態様67	実施態様2
実施例60	実施態様68	実施態様2
実施例61	実施態様69	実施態様2

* 【0044】 (実施例62)

亜硫酸ナトリウム 21.0g

ケイ酸カルシウム 26.0g

塩酸テトラカイン 60.0g

全量 107.0g

上記各粉粒体試料を準備し、これらを十分に混合し粉粒体混合物を調整した。実施態様1のイオントフォレーシス電極のカップ状のバックング部の天井部に直径5m

- 40 m、厚さ1mmの栓部としてシリコーンゴムを貼り合わせた後、充填室内に、粉粒体混合物107mgを投入し、次いで、縁部に外径40mm、内径30mmのドーナツ状の両面テープを貼り付けた後、離型紙を剥離してその上にイオン透過被覆材として直径34mmの円形状の濾紙を接着し、次いでライナー部として直径44mmの離型処理が施してある厚さ75μmのPET製フィルムを用いその離型面と貼り合わせ、実施例62のイオントフォレーシス用電極デバイスを得た。なお、電解質溶媒として精製水を準備し、適用時に1mlの針付き注射
- 50 筒で、栓部から注入し粉粒体混合物を溶解した。

31

【0045】(実施例63)

アスコルビン酸	2.0 g
乾燥水酸化アルミニウムゲル	0.8 g
塩酸テトラカイン	6.0 g
寒天	1.0 g
精製水	90.2 g
全量	100.0 g

上記試料を準備し、試料中の精製水の半量でゲル剤として寒天を加熱溶解し、60℃となったところで、予め残りの精製水に溶解、分散し、60℃に加熱しておいたアスコルビン酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、塩酸テトラカイン分散溶液をこれに加え、試剤を作製した。この試剤1.0gを縁部に外径40mm、内径30mmのドーナツ状の両面テープを貼り付けた実施態様1のカップ状のイオントフォレーシス電極の充填室に充填した後、この試剤を冷却固化させた。次いで直径44mmの離型処理が施してある厚さ75μmのPET製フィルムをライナー部として用い、その離型面をバックリング部の開口部の縁部に両面テープを介して貼り合わせ、実施例63のイオントフォレーシス用電極デバイスを得た。

【0046】(実施例64) 実施態様3のイオントフォレーシス電極を用いた他は、実施例61と同様の方法で実施例64のイオントフォレーシス用電極デバイスを作製した。

(実施例65) 実施態様5のイオントフォレーシス電極を用いた他は実施例61と同様の方法で実施例65のイオントフォレーシス用電極デバイスを作製した。

【0047】(実施例66)

アスコルビン酸	2.0 g
塩酸テトラカイン	6.0 g
寒天	1.0 g
精製水	91.0 g
全量	100.0 g

上記試料を準備し、試料中の精製水の半量で寒天を加熱溶解し、60℃となったところで、予め残りの精製水に溶解し、60℃に加熱しておいたアスコルビン酸、塩酸テトラカイン溶液をこれに加えて試剤を作製した。この試剤1.0gを底部に外径40mm、内径30mmのドーナツ状の両面テープを貼り付けた実施態様1のイオントフォレーシス電極のカップ状のバックリング部の充填室に充填した後、この試剤を冷却固化させた。次いで、直径44mmの離型処理が施してある厚さ75μmのPET製フィルムをライナー部として用い、その離型面をバックリング部の開口部の縁部に該テープを介して貼り合わせ、本実施例のイオントフォレーシス用電極デバイスを作製した。

【0048】(実施例67)

イソブチレン無水マレイン酸共重合体	20.0 g
水酸化ナトリウム	3.0 g
精製水	36.0 g

32

プロピレングリコール	30.0 g
エリソルビン酸	2.0 g
塩酸テトラカイン	6.0 g
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	1.5 g
ジエチレンジグリシジルエーテル	1.5 g
全量	100.0 g

上記試料を準備し、試料中のイソブチレン無水マレイン酸共重合体及び水酸化ナトリウムを精製水に加熱溶解し、冷却した後窒素雰囲気下でプロピレングリコール、エリソルビン酸、塩酸テトラカイン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ジエチレンジグリシジルエーテルを添加し、混合分散した試剤を作製した。この試剤を厚さ1.5mmとなるように、厚さ75μmのPET製フィルムの離型面に展着し、実施態様2のイオントフォレーシス電極と貼り合わせ窒素雰囲気下、60℃で24時間放置した後、直径30mmの円形状に裁断し本実施例のイオントフォレーシス用電極デバイスを得た。

【0049】(実施例68)

ケイ酸カルシウム	1.5 g
ジェランガム	1.0 g
精製水	97.5 g
全量	100.0 g

上記試料を準備し、試料中の精製水で寒天を加熱溶解した後、70℃まで温度を下けたところでケイ酸カルシウムを添加し、均一に分散して試剤を作製した。この試剤1.0gを、縁部に外径40mm、内径30mmのドーナツ状の両面テープを貼り付けた実施態様1のイオントフォレーシス電極のカップ状の充填室に充填し、冷却固化させた。次いで、直径44mmの離型処理が施してある厚さ75μmのPET製フィルムをライナー部として用い、その離型面をバックリング部の縁部に両面テープを介して貼り合わせた。一方、直径34mmの濾紙に0.04%のサーモンカルシトニン水溶液を10μlおよび4%チオ硫酸ナトリウム水溶液を100ml滴下し凍結乾燥し保持材を作製した。適用時にライナー部を剥離し保持材を試剤のゲル面に貼り合わせて本実施例のイオントフォレーシス用電極デバイスとした。

【0050】(実施例69)

塩化第二鉄六水和物	4.0 g
寒天	1.0 g
精製水	95.0 g
全量	100.0 g

上記試料を準備し、試料中の精製水で寒天を加熱溶解した後、60℃まで温度を下けたところで塩化第二鉄六水和物を添加して溶解して試剤を作製した。この試剤1.0gを、縁部に外径40mm、内径30mmのドーナツ状の両面テープを貼り付けた実施態様3のイオントフォレーシス電極のカップ状の充填室に充填し、この試剤を冷却固化させた。次いで、直径44mmの離型処理が施してある厚さ75μm PET製フィルムをライナー部と

して用い、その離型面をバックング部の縁部に両面テープを介して貼り合わせた。一方、直径34mmの濾紙に1%のヒトインスリン水溶液を50 μ lを滴下し凍結乾燥し保持材を作製した。適用時にライナー部を剥離し、保持材を試剤のゲル面に貼り合わせて本実施例のイオントフォレーシス用電極デバイスとした。

【0051】（実施例70）

30%過酸化水素水	2.0g
合成ケイ酸アルミニウム	1.5g
寒天	1.0g
精製水	95.5g
全量	100.0g

上記試料を準備し、試料中の精製水で寒天を加熱溶解した後、60℃まで温度を下げたところで30%過酸化水素水および合成ケイ酸アルミニウムを添加し均一に分散して試剤を作製した。この試剤1.0gをバックング部の縁部に外径40mm、内径30mmのドーナツ状の両面テープを貼り付けた実施態様5のイオントフォレーシス電極の充填室に充填し、冷却固化させた。次いで、直径44mmの離型処理が施してある厚さ75 μ mのPET製フィルムをライナー部として用い、その離型面を両面テープを介して縁部と貼り合わせて本実施例のイオントフォレーシス用電極デバイスとした。

【0052】（実施例71）

酸化カルシウム	1.0g
寒天	1.0g
精製水	98.0g
全量	100.0g

上記試料を準備し、試料中の精製水で寒天を加熱溶解した後、60℃まで温度を下げたところで酸化カルシウムを添加し均一に分散して試剤を作製した。この試剤1.0gをバックング部の縁部に外径40mm、内径30mmのドーナツ状の両面テープを貼り付けた実施態様1のイオントフォレーシス電極の充填室に充填し、冷却固化させた。次いで、直径44mmの離型処理が施してある厚さ75 μ mのPET製フィルムをライナー部として用い、その離型面を両面テープを介して縁部と貼り合わせた。一方、直径34mmの濾紙に20%のアスコルビン酸ナトリウム水溶液を100mlを滴下し凍結乾燥し保持材を作製した。適用時にライナー部を剥離し、保持材を試剤のゲル面に貼り合わせて本実施例のイオントフォレーシス用電極デバイスとした。

【0053】（比較例1）底面積2.5cm²、電極間距離が0.5cmの円筒状のセルの一方に直径22mmの円形状に裁断した実施態様9のイオントフォレーシス電極を両面テープを介して固定した後、セル内に、0.9%塩化ナトリウム水溶液を1.25ml充填し、次いで、セルの他方に直径22mmの円形状に裁断した離型処理が施されたPETフィルムを両面テープを介して固定しイオントフォレーシス用電極デバイスを得た。

（比較例2）底面積2.5cm²、電極間距離が0.5cmの円筒状のセルの一方に直径22mmの円形状に裁断した実施態様2のイオントフォレーシス電極を両面テープを介して固定した後、セル内に0.9%塩化ナトリウム水溶液を1.25ml充填し、次いでセルの他方に直径22mmの円形状に裁断した離型処理が施されたPET製フィルムを両面テープを介して固定しイオントフォレーシス用電極デバイスを得た。

【0054】（比較例3）底面積2.5cm²、電極間距離が0.5cmの円筒状のセルの一方に直径22mmの円形状に裁断した実施態様2のイオントフォレーシス電極を両面テープを介して固定した後、セル内に2%アスコルビン酸水溶液を1.25ml充填し、次いで、セルの他方に直径22mmの円筒状に裁断した離型処理が施されたPET製フィルムを両面テープを介して固定しイオントフォレーシス用電極デバイスを得た。

（比較例4）底面積2.5cm²、電極間距離が0.5cmの円筒状のセルの一方に直径22mmの円形状に裁断した実施態様2のイオントフォレーシス電極を両面テープを介して固定した後、セル内に22%アスコルビン酸、0.5%水酸化ナトリウム水溶液を1.25ml充填し、次いでセルの他方に直径22mmの円形状に裁断した離型処理が施されたPET製フィルムを両面テープを介して固定しイオントフォレーシス用電極デバイスを得た。

【0055】（比較例5）底面積2.5cm²、電極間距離が0.5cmの円筒状のセルの一方に直径22mmの円形状に裁断した実施態様2のイオントフォレーシス電極を両面テープを介して固定した後、セル内に0.75%過酸化水素水を1.25ml充填し、次いでセルの他方に直径22mmの円形状に裁断した離型処理が施されたPETフィルムを両面テープを介して固定しイオントフォレーシス用電極デバイスを得た。（比較例6）底面積2.5cm²、電極間距離が0.5cmの円筒状のセルの一方に直径22mmの円形状に裁断した実施態様2のイオントフォレーシス電極を両面テープを介して固定した後、セル内に0.75%過酸化水素水を含有した0.1モルリン酸緩衝液（pH=7.00）を1.25ml充填し、次いでセルの他方に直径22mmの円形状に裁断した離型処理が施されたPET製フィルムを両面テープを介して固定しイオントフォレーシス用電極デバイスを得た。

【0056】（比較例7）

塩酸テトラカイン	6.0g
寒天	1.0g
精製水	93.0g
全量	100.0g

上記試料を準備し、試料中の精製水の半量で寒天を加熱溶解し、60℃となったところで、あらかじめ残りの精製水に溶解し、60℃に加熱しておいた塩酸テトラカイ

ン溶液をこれに加えて試剤を作製した。この試剤 1.0 g をバックリング部の縁部に外径 40 mm、内径 30 mm のドーナツ状の両面テープを貼り付けた実施態様 1 のイオントフォレーシス電極の充填室に充填し、冷却固化させた。次いで直径 4.4 mm の離型処理が施してある厚さ 75 μ m の PET 製フィルムをライナー部として用い、その離型面を両面テープを介して縁部と貼り合わせて、イオントフォレーシス用電極デバイスを得た。

【0057】（比較例 8）

ケイ酸カルシウム	1.5 g
ジェランガム	1.0 g
精製水	97.5 g
全量	100.0 g

上記試料を準備し、試料中の精製水で寒天を加熱溶解した後、温度を 70℃まで下げたところでケイ酸カルシウムを添加、均一分散して試剤を得た。この試剤 1.0 g をバックリング部の縁部に外径 40 mm、内径 30 mm のドーナツ状の両面テープを貼り付けた実施態様 1 のイオントフォレーシス電極の充填室に充填し冷却固化させた。次いで直径 4.4 mm の離型処理が施してある厚さ 75 μ m の PET 製フィルムをライナー部として用い、その離型面を両面テープを介して縁部と貼り合わせた。別に直径 3.4 mm の濾紙に 0.04% サーモンカルシトニン水溶液を 10 μ l 滴下し凍結乾燥し保持材を作製した。適用時に保持材と試剤のゲル面とを貼り合わせてイオントフォレーシス用電極デバイスとした。

【0058】（比較例 9）

水酸化ナトリウム	1.0 g
ジェランガム	1.0 g
精製水	98.0 g
全量	100.0 g

上記試料を準備し、試料中の精製水で寒天を加熱溶解した後、温度を 70℃まで下げたところで水酸化ナトリウムを添加し、均一に分散して試剤を得た。この試剤 1.0 g をバックリング部の縁部に外径 40 mm、内径 30 mm のドーナツ状の両面テープを貼り付けた実施態様 1 のイオントフォレーシス電極の充填室に充填し、冷却固化させた。次いで、直径 4.4 mm の離型処理が施してある厚さ 75 μ m の PET フィルムをライナー部として用い、その離型面を両面テープを介して縁部と貼り合わせた。別に直径 3.4 mm の濾紙に 0.04% のサーモンカルシトニン水溶液を 10 μ l および 4% チオ硫酸ナトリウム水溶液を 100 ml 滴下し凍結乾燥し保持材を作製した。適用時に保持材と試剤のゲル面とを貼り合わせてイオントフォレーシス用電極デバイスとした。

【0059】（比較例 10）

塩化カルシウム	0.1 g
ジェランガム	1.0 g
精製水	98.9 g
全量	100.0 g

上記試料を準備し、試料中の精製水で寒天を加熱溶解した後、温度を 70℃まで下げたところで塩化カルシウムを添加し溶解して試剤を作製した。この試剤 1.0 g をバックリング部の縁部に外径 40 mm、内径 30 mm のドーナツ状の両面テープを貼り付けた実施態様 10 のイオントフォレーシス電極の充填室に充填し、冷却固化させた。次いで、直径 4.4 mm の離型処理が施してある厚さ 75 μ m の PET フィルムをライナー部として用い、その離型面を両面テープを介して縁部と貼り合わせた。別に直径 3.4 mm の濾紙に 0.04% のサーモンカルシトニン水溶液を 10 μ l 滴下し凍結乾燥し保持材を作製した。適用時に保持材と試剤のゲル面とを貼り合わせてイオントフォレーシス用電極デバイスとした。

【0060】（比較例 11）

塩化カルシウム	3.0 g
ジェランガム	1.0 g
精製水	96.0 g
全量	100.0 g

上記試料を準備し、試料中の精製水で寒天を加熱溶解した後、温度を 70℃まで下げたところで塩化カルシウムを添加し溶解して試剤を作製した。この試剤 1.0 g をバックリング部の縁部に外径 40 mm、内径 30 mm のドーナツ状の両面テープを貼り付けた実施態様 10 のイオントフォレーシス電極の充填室に充填し、冷却固化させた。次いで、直径 4.4 mm の離型処理が施してある厚さ 75 μ m の PET フィルムをライナー部として用い、その離型面を両面テープを介して縁部と貼り合わせた。別に直径 3.4 mm の濾紙に 0.04% のサーモンカルシトニン水溶液を 10 μ l 滴下し凍結乾燥し保持材を作製した。適用時に保持材と試剤のゲル面とを貼り合わせてイオントフォレーシス用電極デバイスとした。

【0061】（比較例 12）

塩化ナトリウム	0.2 g
寒天	1.0 g
精製水	98.8 g
全量	100.0 g

上記試料を準備し、試料中の精製水で寒天および塩化ナトリウムを加熱溶解した後、温度を 60℃まで下げて試剤を作製した。この試剤 1.0 g を縁部に外径 40 mm、内径 30 mm のドーナツ状の両面テープを貼り付けた実施態様 3 のイオントフォレーシス電極の充填室に充填し、冷却固化させた。次いで、直径 4.4 mm の離型処理が施してある厚さ 75 μ m の PET フィルムをライナー部として用い、その離型面を両面テープを介して縁部と貼り合わせた。別に直径 3.4 mm の濾紙に 1% のヒトインスリン水溶液を 50 μ l 滴下し凍結乾燥し保持材を作製した。適用時に保持材と試剤のゲル面とを貼り合わせてイオントフォレーシス用電極デバイスとした。

【0062】（比較例 13）

塩化ナトリウム	3.0 g
---------	-------

37

寒天 1.0g
 精製水 96.0g
 全量 100.0g

上記試料を準備し、試料中の精製水で寒天および塩化ナトリウムを加熱溶解した後、温度を60℃まで下げて試剤を作製した。この試剤1.0gを縁部に外径40mm、内径30mmのドーナツ状の両面テープを貼り付けた実施態様8のイオントフォレーシス電極の充填室に充填し、冷却固化させた。次いで、直径44mmの離型処理が施してある厚さ75μmのPETフィルムをライナー部として用い、その離型面を両面テープを介して縁部と貼り合わせイオントフォレーシス用電極デバイスとした。

【0063】（比較例14）

塩化ナトリウム 3.0g
 寒天 1.0g
 精製水 96.0g
 全量 100.0g

上記試料を準備し、試料中の精製水で寒天および塩化ナトリウムを加熱溶解した後、温度を60℃まで下げて試

38

* 剤を作製した。この試剤1.0gを縁部に外径40mm、内径30mmのドーナツ状の両面テープを貼り付けた実施態様10のイオントフォレーシス電極の充填室に充填し、冷却固化させた。次いで、直径44mmの離型処理が施してある厚さ75μmのPETフィルムをライナー部として用い、その離型面を両面テープを介して縁部と貼り合わせイオントフォレーシス用電極デバイスとした。

【0064】（試験例1～23）実施例1乃至実施例20、比較例1および比較例2のイオントフォレーシス用電極デバイスと、直径22mmの円形状に裁断した実施態様7または実施態様9のイオントフォレーシス電極を準備し、（表9）、（表10）に示す組み合わせで、イオントフォレーシス用電極デバイスのライナー部を剥離し、イオントフォレーシス電極と貼り合わせ各電極端子部にパルス電流を1mA流したときの1、2および3時間後の透過電流値と電圧値を測定した。その測定結果を（表9）、（表10）に示した。

【表9】

試験例	陽 極	陰 極	1 時間 通 電		2 時間 通 電		3 時間 通 電	
			透過電流(mA)	電圧(V)	透過電流(mA)	電圧(V)	透過電流(mA)	電圧(V)
NO. 1	実施例1	実施態様7	0.91	4.11	0.91	4.13	0.89	4.12
NO. 2	実施例2	実施態様7	0.92	3.25	0.93	3.29	0.91	3.25
NO. 3	実施例3	実施態様7	0.89	3.27	0.90	3.30	0.90	3.29
NO. 4	実施例4	実施態様7	0.91	4.12	0.92	4.11	0.87	4.08
NO. 5	実施例5	実施態様7	0.88	4.09	0.89	4.08	0.88	4.14
NO. 6	実施例6	実施態様7	0.93	3.91	0.93	3.92	0.92	3.97
NO. 7	実施例7	実施態様7	0.87	4.03	0.91	4.01	0.89	4.02
NO. 8	実施例8	実施態様7	0.92	3.89	0.88	3.83	0.89	3.84
NO. 9	実施例9	実施態様7	0.93	3.88	0.90	3.87	0.88	3.86
NO. 10	実施例10	実施態様7	0.94	3.91	0.88	3.94	0.86	3.90
NO. 11	実施例11	実施態様7	0.89	3.95	0.93	3.93	0.95	3.94
NO. 12	実施例12	実施態様7	0.94	3.89	0.92	3.92	0.89	3.95

通電条件：直流パルス電流1mA、周波数30kHz、ON/OFF=3/7、通電時間180分、1kΩの抵抗を直列に接続

【表10】

試験例	陽 極	陰 極	1 時間 通 電		2 時間 通 電		3 時間 通 電	
			透過電流(mA)	電圧(V)	透過電流(mA)	電圧(V)	透過電流(mA)	電圧(V)
NO. 13	実施例13	実施態様7	0.87	3.97	0.94	3.95	0.91	3.93
NO. 14	実施例14	実施態様7	0.86	4.01	0.88	3.93	0.88	3.97
NO. 15	実施例15	実施態様7	0.93	3.88	0.92	4.04	0.90	4.02
NO. 16	実施例16	実施態様7	0.88	4.18	0.92	4.15	0.91	4.12
NO. 17	実施例17	実施態様7	0.92	3.88	0.89	3.89	0.86	3.93
NO. 18	実施態様9	実施例18	0.96	3.87	0.91	3.74	0.93	3.84
NO. 19	実施態様9	実施例19	0.93	3.84	0.95	3.82	0.94	3.91
NO. 20	実施態様9	実施例20	0.89	3.85	0.91	3.89	0.87	3.87
NO. 21	比較例1	実施態様7	0.97	3.24	0.93	3.35	0.94	3.26
NO. 22	比較例2	実施態様7	0.15	5.08	0.25	5.16	0.23	5.19
NO. 23	実施態様9	比較例2	0.19	5.48	0.18	5.47	0.23	5.53

通電条件：直流パルス電流1mA、周波数30kHz、ON/OFF=3/7、通電時間180分、1kΩの抵抗を直列に接続

また、試験例NO. 1, 10, 18, 21, 22および23の透過電流変化を図5に、電圧変化を図6に示した。(表9), (表10)および図5から明らかなように、不活性電極と減極剤の組み合わせである本実施例の試験例NO. 1からNO. 20までの試験例は陽・陰極とも、比較例の試験例NO. 21と比較して、透過電流の低下が生じていないことがわかった。また、(表9), (表10)および図6から明らかなように、本実施例の試験例NO. 1及びNO. 4から20まではカーボンの抵抗由来で電圧が若干高くなっている程度である。イオントフォレーシス用電極デバイスとイオントフォレーシス電極は人体を介して直列で接続されているのでこの場合の電圧上昇は人体に印加される電圧には全く影響を及ぼさない。減極剤が添加されていない比較例の電解液と不活性電極の組み合わせである試験例NO. 22および23は分極により透過電流の低下が起こり、電圧も大きくなっていることがわかった。また減極剤にアスコルビン酸を使用した試験例NO. 11とその塩であるアスコルビン酸ナトリウムを使用した試験例NO. 17を比較しても透過電流値および電圧ともに差異が認められなかったので、減極剤に塩を用いても減極効果が変

* わらないことが確認された。比較例のイオントフォレーシス用電極デバイスを用いた試験例NO. 22の陽極の電極表面及びNO. 23の陰極の電極表面にはかなりの量の気泡の発生が観察されたが、それ以外の電極には観察されなかった。

【0065】(試験例24~46) 実施例21乃至41、比較例3及び4のイオントフォレーシス用電極デバイスと、実施態様7のイオントフォレーシス電極を準備し、(表11)に示す組み合わせで通電時間におけるpH値の変化を確認した。内径17.8mm、電極間距離が5mmの円筒状のセルの一方に直径22mmの円形状に裁断した実施態様7のイオントフォレーシス電極を両面テープを用いて装着し、セルの他方に、ライナー部を剥離し直径22mmの円形状に裁断した濾紙を貼り合わせた実施例21~41、比較例3及び比較例4のイオントフォレーシス用電極デバイスの濾紙の面を貼り合わせてクリップ固定しサンプルを作製した。測定は濾紙表面の初期のpH値と、各電極端子部にパルス電流を1mA流したときの3時間後のpH値を測定して行った。その結果を(表11)に示した。

【表11】

試験例	陽極	陰極	初期のpH値	3時間通電後のpH値
NO. 24	実施例21	実施態様7	9.83	9.71
NO. 25	実施例22	実施態様7	9.60	9.50
NO. 26	実施例23	実施態様7	10.13	9.85
NO. 27	実施例24	実施態様7	10.06	9.73
NO. 28	実施例25	実施態様7	4.38	3.85
NO. 29	実施例26	実施態様7	4.03	3.63
NO. 30	実施例27	実施態様7	4.15	3.79
NO. 31	実施例28	実施態様7	4.27	3.88
NO. 32	実施例29	実施態様7	10.53	9.71
NO. 33	実施例30	実施態様7	10.13	4.14
NO. 34	実施例31	実施態様7	9.87	6.64
NO. 35	実施例32	実施態様7	10.88	9.85
NO. 36	実施例33	実施態様7	9.78	3.54
NO. 37	実施例34	実施態様7	9.89	3.68
NO. 38	実施例35	実施態様7	8.15	4.18
NO. 39	実施例36	実施態様7	3.34	3.69
NO. 40	実施例37	実施態様7	8.95	4.32
NO. 41	実施例38	実施態様7	9.31	3.78
NO. 42	実施例39	実施態様7	7.15	6.87
NO. 43	実施例40	実施態様7	6.83	6.53
NO. 44	実施例41	実施態様7	8.31	4.15
NO. 45	比較例3	実施態様7	2.57	1.01
NO. 46	比較例4	実施態様7	10.76	1.58

通電条件：パルス電流1mA、周波数30kHz、ON/OFF=3/7、
通電時間3時間

この（表11）から明らかなように、3時間通電後の難溶性のpH調節剤が添加された実施例のイオントフォレーシス用電極デバイスを用いた試験例NO. 24からNO. 44のpH値は初期値及び3時間通電後も3から11までの範囲でコントロールされていることがわかった。これに対し、pH調節剤が未添加の比較例のイオントフォレーシス用電極デバイスを用いた試験例NO. 45は強い酸性を示し、更に水酸化ナトリウムを添加し、初期のpH値が高かった試験例NO. 46も3時間通電後は強い酸性を示すことがわかった。

【0066】（試験例47～68）実施例42～61、比較例5、6のイオントフォレーシス用デバイスと実施態様9のイオントフォレーシス電極を準備し、（表1

* 2）に示す組み合わせで、通電時間におけるpH値の変化を確認した。内径17.8mm、電極間距離が5mmの円筒状のセルの一方に直径22mmの円形状に裁断した実施態様9のイオントフォレーシス電極を両面テープを用いて装着し、セルの他方にPETフィルムを剥離し直径22mmの円形状に裁断した濾紙を貼り合わせた実施例42から実施例61、比較例5および比較例6をイオントフォレーシス用電極デバイスの濾紙の面を貼り合わせクリップでこれを固定しサンプルを作製した。測定は濾紙表面の初期pH値とパルス電流を1mA流したときの3時間後のpH値を測定して行った。その結果を（表12）に示した。

【表12】

試験例	陽 極	陰 極	初期のpH値	3時間通電後のpH値
NO. 47	実施例9	実施例42	6.30	10.58
NO. 48	実施例9	実施例43	6.12	9.88
NO. 49	実施例9	実施例44	5.88	9.42
NO. 50	実施例9	実施例45	4.80	9.84
NO. 51	実施例9	実施例46	6.51	10.51
NO. 52	実施例9	実施例47	6.48	10.14
NO. 53	実施例9	実施例48	6.40	9.99
NO. 54	実施例9	実施例49	8.83	11.82
NO. 55	実施例9	実施例50	6.87	8.88
NO. 56	実施例9	実施例51	8.94	11.81
NO. 57	実施例9	実施例52	10.74	11.95
NO. 58	実施例9	実施例53	6.58	11.42
NO. 59	実施例9	実施例54	6.41	11.37
NO. 60	実施例9	実施例55	7.01	11.97
NO. 61	実施例9	実施例56	6.63	11.77
NO. 62	実施例9	実施例57	6.89	11.93
NO. 63	実施例9	実施例58	6.57	11.65
NO. 64	実施例9	実施例59	8.50	11.96
NO. 65	実施例9	実施例60	7.94	11.87
NO. 66	実施例9	実施例61	7.81	11.57
NO. 67	実施例9	比較例5	6.53	13.12
NO. 68	実施例9	比較例6	7.00	12.57

通電条件：パルス電流1mA、周波数30kHz、ON/OFF=3/7、
通電時間3時間

この(表12)から明らかなように、難溶性のpH調節剤が添加された実施例のイオントフォーシス用電極デバイスをを用いた試験例NO. 47からNO. 66のpH値はすべて4から12までの範囲でコントロールされていることがわかった。これに対し、pH調節剤が未添加の比較例のイオントフォーシス用電極デバイスをを用いた試験例NO. 67は強いアルカリ性を示し、さらにリン酸緩衝液を添加し、緩衝効果が期待されたNO. 68も3時間通電後は強いアルカリ性を示すことが判明し安全性の面で3時間以上の実用に耐えないことがわかった。

*【0067】(試験例69～75)実施例62～67, 70, 比較例7のイオントフォーシス用電極デバイスを準備し、(表13)に示す組み合わせで、通電後の局所麻酔効果指数(%)を確認した。試験は、テトラカインの局所麻酔効果を薬物透過の指標として(表13)の試験例で5名の健康成人男子に適用し、各通電時間後に注射針で適用部位を軽く刺し、(表14)の判定基準で評価を行った。なお、評価が+となったところで通電を停止した。

【表13】

*

試験例	陽 極	陰 極	各通電後の局所麻酔効果指数(%)				
			15分	30分	60分	90分	120分
NO. 69	実施例62	実施例70	80	160	—	—	—
NO. 70	実施例63	実施例70	70	140	—	—	—
NO. 71	実施例64	実施例70	70	140	—	—	—
NO. 72	実施例65	実施例70	70	120	—	—	—
NO. 73	実施例66	実施例70	80	140	—	—	—
NO. 74	実施例67	実施例70	70	120	—	—	—
NO. 75	比較例7	実施例70	0	22	32	44	60

通電条件：パルス電流6mA、周波数30kHz、ON/OFF=3/7
通電時間NO. 69からNO. 74は30分、NO. 75は120分

【表14】

判定	評価基準	評価点
—	痛い (何もしていない部分と変わらない)	0. 0
(±)	少し痛い	0. 2
±	触れているのかわかるが痛くない	0. 5
+	痛くない (触れているのもわかりにくい)	1. 0
+	全く感じない	2. 0

効果指数: (評価点の総和/試験症例数) × 100 有効値 > 100

この (表 1 3) から明らかなように、不活性電極と減極剤の組み合わせで構成されている実施例のイオントフォレーシス用電極デバイスを用いた試験例 NO. 69 から NO. 74 は全て 30 分以内顕著な効果指数を示すが、減極剤が添加されていない電解液と不活性電極の組み合わせである比較例のイオントフォレーシス用電極デバイスを用いた試験例 NO. 75 は 120 分通電後も充分な効果指数を示さなかった。また、実施例の試験例 NO. 70 から NO. 72 から明らかなように不活性電極の種類による効果の差は認められなかった。尚、試験例 NO. 73 は難溶性の pH 調節剤が未添加であるが、短時 *

* 間適応では刺激は認められなかった。

【0068】 (試験例 76 ~ 80) 本実施例 68, 70 と比較例 8 ~ 11, 14 のイオントフォレーシス用電極デバイスを準備し、(表 1 5) に示す組み合わせで、サーモンカルシトニンの血中動態試験を行った。試験はサーモンカルシトニンを陽イオンに解離するモデル薬物として (表 1 5) の試験例でラットに適用し、血中動態試験を行った。その結果を (表 1 5) 及び図 7 に示した。尚、図 7 は各々 4 例数の平均値を示した。

【表 1 5】

試験例	陽極	陰極	C _{max} (ng/ml)	AUC _{0-2h} (ng・ml ⁻¹ ・h)	刺激または着色
NO. 76	実施例 68	実施例 70	1. 19	14. 90	なし (陽陰極)
NO. 77	比較例 8	比較例 14	0. 03	0. 30	なし (陽陰極)
NO. 78	比較例 9	比較例 14	0. 24	2. 95	発赤 (陽極)
NO. 79	比較例 10	比較例 14	0. 61	7. 24	黒化 (陽極)
NO. 80	比較例 11	比較例 14	0. 17	2. 21	なし (陽陰極)

通電条件: 直流パルス電流 2 mA、周波数 30 kHz、ON/OFF = 3/7、通電時間 60 分

この図 7 および (表 1 5) から明らかなように、最高血中薬物濃度 (C_{max})、血清中薬物濃度曲線下面積 (AUC) とともに不活性電極と減極剤および難溶性の pH 調節剤の組み合わせで構成されている実施例のイオントフォレーシス用電極デバイスの試験例 NO. 76 の方が、減極剤が添加されていない電解液と不活性電極の組み合わせである比較例のイオントフォレーシス用電極デバイスの試験例 NO. 77、易溶性の pH 調節剤と減極剤及び不活性電極の組み合わせである NO. 78、反応性電極である銀と少量の塩化カルシウムを組み合わせた NO. 79 および反応性電極である銀と少量の塩化カルシウムを組み合わせた NO. 80 のいずれよりも大きいことが判明した。また、(表 1 5) から明らかなように、pH 調節剤を易溶性の物質にした NO. 78 は pH 調節効果が十分ではなく発赤が認められた。また競合イオンが多いために薬物透過性が減少することが判明した。反応性電極の組み合わせである NO. 79 は塩化カ ※

※ルシウムが少量であるために皮膚が塩化銀で黒化し、銀イオンの皮膚透過が示唆された。塩化カルシウムの添加量を多くした NO. 80 は皮膚の黒化は認められなかったが、薬物透過性が減少することが判明した。不活性電極と減極剤および難溶性の pH 調節剤の組み合わせで構成されている NO. 76 は皮膚刺激も黒化も認められず、高い薬物透過性を有していることが判明した。

【0069】 (試験例 81, 82) 実施例 69, 71 と比較例 12, 14 のイオントフォレーシス用電極デバイスを準備し、(表 1 6) に示す組み合わせで、ヒトインスリンの血中動態試験を行った。試験は、ヒトインスリンを陰イオンに解離するモデル薬物として (表 1 6) の試験例でラットに適用し、血中動態試験を行った。その結果を (表 1 6) 及び図 8 に示した。尚、図 8 は各々 4 例数の平均値を示した。

【表 1 6】

試験例	陽 極	陰 極	C _{max} (ng/ml)	AUC ₀₋₂₄ (ng・ml ⁻¹ ・h)	刺激または着色
NO. 81	実施例71	実施例69	19.20	241.65	なし(陽陰極)
NO. 82	比較例14	比較例12	1.60	21.45	発赤(陰極)

通電条件：直流パルス電流2mA、周波数30kHz、ON/OFF=3/7、通電時間60分

この(表16)及び図8から明らかなように、C_{max}、AUCともに、不活性電極と減極剤および難溶性のpH調節剤の組合わせで構成されている実施例のイオントフォレーシス用電極デバイスを用いた試験例NO. 81の方が、減極剤および難溶性のpH調節剤が添加されていない電解液と不活性電極の組合わせである比較例のイオントフォレーシス用電極デバイスの試験例NO. 82より10倍以上大きいことがわかった。また、(表16)に示すように難溶性のpH調節剤が添加されていない比較例のサンプルNO. 82は陰極適用面に皮膚刺激が観察されたが、難溶性のpH調節剤が添加された実施例の試験例NO. 81は皮膚刺激が認められないことが判明した。

【0070】

【発明の効果】以上のように本発明によれば、以下の優れた効果を有するイオントフォレーシス用電極デバイスを実現できるものである。

(1) 電極に不活性電極を使用しているために電極由来の金属イオンの体内への侵入が無く、安全性を著しく向上させることができる。

(2) 薬物を充填するだけで、再利用が可能であり、かつ、不活性電極にカーボンを用いた場合は低原価での製造が可能であり、量産性に優れている。

(3) 不活性電極と減極剤を組み合わせているので、著しく分極を抑制でき、透過電流効率を向上させることができる。

(4) 電解質溶媒に対し難溶性のpH調節剤を含有させることにより、長時間適用時のpH値変化により皮膚の損傷を防止できる。

(5) 長時間薬物透過性を損なうことなく利用できる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の実施の形態1におけるイオントフォレーシス用電極デバイスの要部断面図

*【図2】本発明の実施の形態2におけるイオントフォレーシス用電極デバイスの要部断面図

10 【図3】本発明の実施の形態3におけるイオントフォレーシス用電極デバイスの要部断面図

【図4】本発明の実施の形態4におけるイオントフォレーシス用電極デバイスの要部断面図

【図5】透過電流の経時変化を示す図

【図6】電圧の経時変化を示す図

【図7】サーモンカルシトニンのラット血清中濃度の経時変化を示す図

【図8】ヒトインスリンのラット血清中濃度の経時変化を示す図

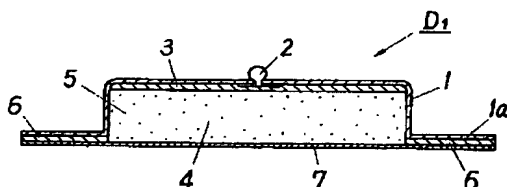
【符号の説明】

- 20 1 バッキング部
- 1 a 縁部
- 2 電極端子部
- 3 不活性電極部
- 4 充填室
- 5 非粘着性ゲル
- 6 粘着層
- 7 ライナー部
- 8 非粘着性ゲル
- 9 保持材
- 30 10 注入口部
- 11 栓部
- 12 粉粒体混合物
- 13 イオン透過被覆材
- 14 バッキング部
- 15 電極端子部
- 16 不活性電極部
- 17 自己粘着型ゲル
- 18 ライナー部

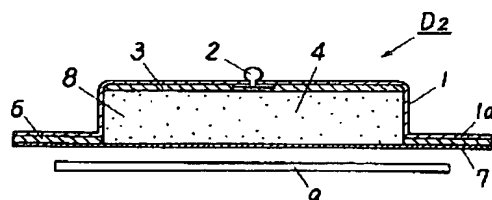
*

40

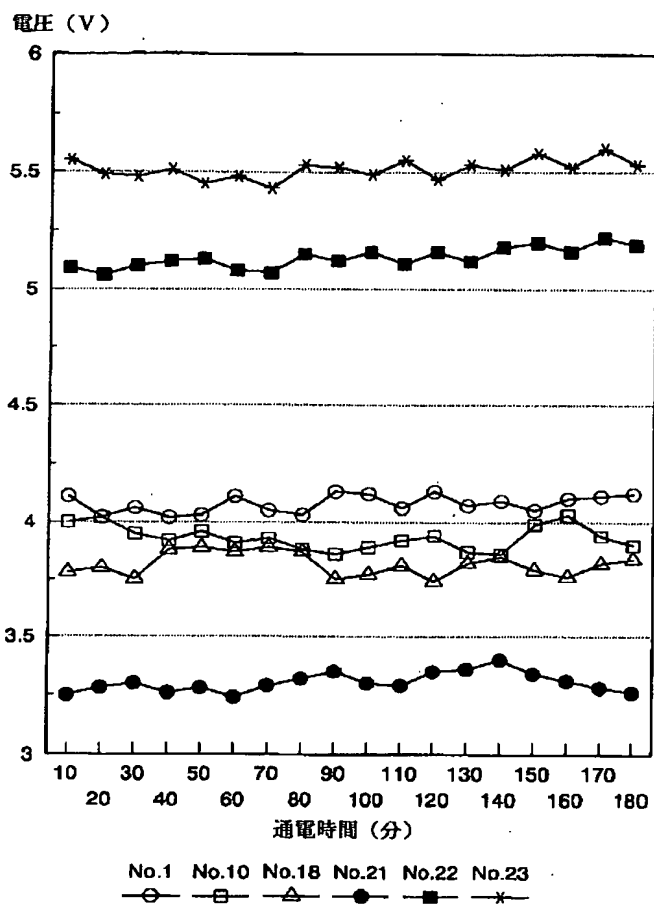
【図1】



【図2】

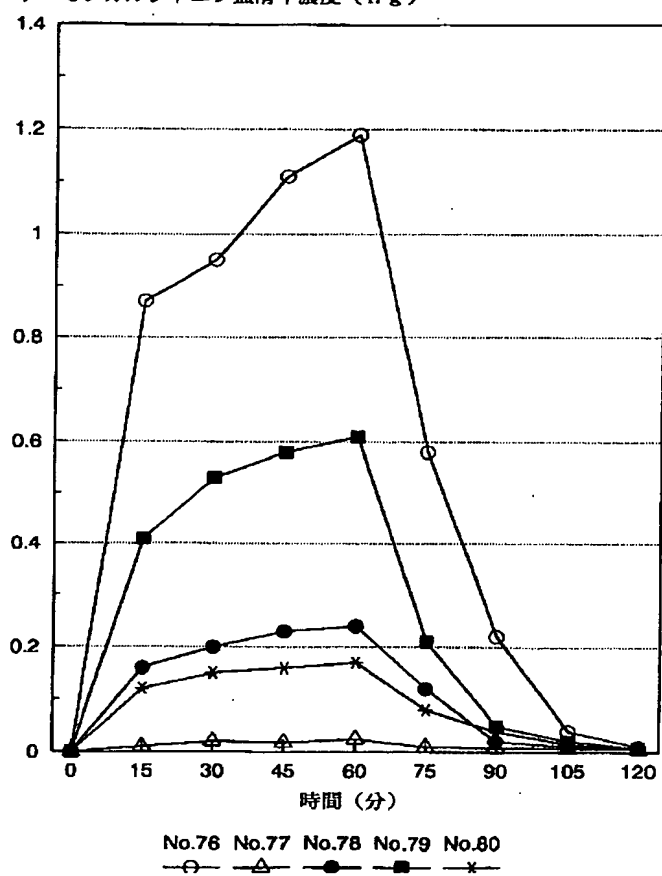


【図6】



【図7】

サーモンカルシトニン血清中濃度 (ng)



【図8】

ヒトインスリン血清中濃度 (ng)

